

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio

Organophile Nanofiltration zur Abtrennung von chininbasierten Organokatalysatoren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Thomas Fahrenwaldt
geb. am 26. November 1983 in Rostock
aus Rostock

Rostock, April 2013

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2009 bis April 2013 am Institut für Chemie der Universität Rostock unter der Anleitung von Prof. Dr. Udo Kragl angefertigt.

Datum der Abgabe: 02. April 2013

Datum der Verteidigung: 25. Juni 2013

Erstgutachter: Prof. Dr. Udo Kragl

Universität Rostock
Institut für Chemie
Lehrstuhl für Technische Chemie
Albert-Einstein-Str. 3a
18059 Rostock

Zweitgutachter Prof. Dr. Mathias Ulbricht

Universität Duisburg-Essen
Lehrstuhl für Technische Chemie II
Universitätsstraße 7
45117 Essen

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Udo Kragl für die interessante Aufgabenstellung, die Möglichkeit, meine Dissertation in seinem Arbeitskreis anzufertigen sowie für viele anregende Gespräche und Diskussionen.

Ich bedanke mich beim Land Mecklenburg-Vorpommern für die finanzielle Förderung meiner Promotion durch ein Stipendium der Landesgraduiertenförderung.

Dr. Jan von Langermann danke ich für das kritische Lesen meiner Arbeit.

Bei der Arbeitsgruppe Technische Chemie möchte ich mich für die gute Arbeitsatmosphäre bedanken. Ein besonderer Dank gebührt dabei Julia Großeheimann, die durch ihre Tatkraft wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Vielen Dank an dieser Stelle auch an meine Bürokollegen, Sebastian, Florian und Regina, für ihre Unterstützung.

Beim Bereich Service des Instituts für Chemie möchte ich mich für die Durchführung verschiedener Messungen und Projekte bedanken und Herrn Kumm und Herrn Riedel an dieser Stelle besonders hervorheben. Vielen Dank für die technische Unterstützung bei der Herstellung, Inbetriebnahme und Modifikation der Filtrationsanlagen.

Dr. Friedrich Erben danke ich ebenfalls für das kritische Lesen meiner Arbeit aber auch für seine fachliche Unterstützung bei zahlreichen Fragestellungen zur Synthesechemie und darüber hinaus.

Bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für ihre Begleitung auf dem Weg zur Dissertation.

Vielen Dank auch an meine Freunde für viele fröhliche Stunden und willkommene Abwechslung neben der Promotion.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Anne-Mareike und meinem Sohn Willi Augustin. Danke Anne für deine Liebe, ganz viel Geduld und Unterstützung während der gesamten Zeit. Danke Willi für deine ansteckende Fröhlichkeit.

Kurzfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden kommerziell erhältliche, lösungsmittelstabile Nanofiltrationsmembranen mit Trenngrenzen zwischen 150 und 500 g/mol in verschiedenen Lösungsmitteln zur Abtrennung und Aufreinigung von chininbasierten Organokatalysatoren charakterisiert. Die MICHAEL-Addition von Dimethylmalonat und trans- β -Nitrostyrol und die HENRY-Reaktion von Ethylpyruvat mit Nitromethan dienten dabei als Testsysteme. Im Zuge der Untersuchungen wurden verschiedene Katalysatorderivate hergestellt und auf ihre Aktivität in beiden genannten Reaktionen sowie ihr Filtrationsverhalten untersucht. Am Beispiel der HENRY-Reaktion wurde das Potential der organophilen Nanofiltration für die Abtrennung von Organokatalysatoren deutlich. Während das gebildete Produkt mit einem Rückhalt von 59 % über das Permeat ausgespült und isoliert werden konnte, wurde der Katalysator mit einer Rate von 97 % zurückgehalten und konnte erneut eingesetzt werden.

Abstract

The use of commercially available solvent resistant nanofiltration membranes (molecular weight cut-offs (MWCO) between 150 to 500 g/mol) to separate organocatalysts from reaction media or impurities were investigated. The enantioselective MICHAEL addition of dimethylmalonate and trans- β -nitrostyrene and the HENRY reaction of ethylpyruvate and nitromethane catalysed by different quinine derivatives were used as model systems. Different catalyst derivatives were synthesised and characterised regarding their catalytic activity and filtration behaviour. Herein the organic solvent nanofiltration (OSN) showed a good potential for organocatalyst separation. While the catalyst for HENRY reaction was retained with up to 97 % in the retentate, the corresponding product, with a retention of 59 %, was flushed out and isolated from the permeate stream. The catalyst was easily reused after filtration.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Zielsetzung	3
3	Theoretische Grundlagen	5
3.1	Organokatalyse	5
3.2	Chininbasierte Organokatalysatoren	8
3.2.1	Chinin	8
3.2.2	Cuprein	11
3.2.3	Michael-Addition	13
3.2.4	Henry-Reaktion	15
3.3	Nanofiltration	17
3.3.1	Definition & Einordnung	17
3.3.2	Stofftransport	18
3.4	Organophile Nanofiltration	20
3.4.1	Anwendungen	20
3.4.2	Abtrennung & Rezyklierung von homogenen Katalysatoren	24
3.4.3	Nanofiltration zur Abtrennung von Organokatalysatoren	29
4	Material & Methoden	33
4.1	Membranen	33
4.2	Filtrationsanlagen	35
4.2.1	Dead-End-Filtrationszelle	36
4.2.2	Cross-Flow-Flachmodul	37
4.3	Membrankonditionierung	41
4.4	Katalysatorsynthese	42
4.5	Katalysatorscreening	43

4.6	Analytische Methoden	44
4.6.1	Flussbestimmung	44
4.6.2	Permittivitätsbestimmung	44
4.6.3	Retentionsbestimmung	44
4.6.4	Ausbeute- und ee-Bestimmung	45
4.7	Aufreinigung über Membranfiltration	48
4.8	Katalysatorabtrennung	49
5	Ergebnisse	51
5.1	Überblick	51
5.2	Parameter I: Permeatfluss	52
5.2.1	Membraneinfluss	52
5.2.2	Lösungsmittelabhängigkeit	55
5.3	Parameter II: Rückhalt	62
5.3.1	Membraneinfluss	62
5.3.2	Lösungsmittelabhängigkeit	63
5.4	Synthese der eingesetzten Katalysatoren	66
5.4.1	Benzoylcuprein	66
5.4.2	Molmassenvergrößerung	69
5.5	Membrangestützte Katalysatoraufreinigung	72
5.6	Filtration der vergrößerten Katalysatoren	77
5.7	Katalysatorscreening	81
5.7.1	Michael-Addition	81
5.7.2	Henry-Reaktion	84
5.8	Filtration der Reaktionssysteme	87
5.8.1	Membranwahl	87
5.8.2	Michael-Addition	89
5.8.3	Henry-Reaktion	90
6	Diskussion & Ausblick	95
7	Zusammenfassung	100
	Literaturverzeichnis	101

Anhang	113
A.1 Synthesen & Produktcharakterisierung	113
A.2 Geräte & Parameter	126

Abbildungsverzeichnis

1.1	Enantiomerenpaare des Carvons und des Propranolols	1
2.1	Arbeitspakete	3
3.1	Oxamidsynthese nach von Liebig	5
3.2	Umsetzung von Benzaldehyd mit Cyanwasserstoff zum entsprechenden Cyanhydrin	6
3.3	Beispiele für Organokatalysatoren	7
3.4	Strukturen von QN und QD	8
3.5	(a) Ligand für die asymmetrische Dihydroxylierung; (b) Säulenmaterial mit QN- bzw. QD-Gruppen	9
3.6	Reaktion von Keten und Chloral zu β -Lactonen	10
3.7	Vermuteter Mechanismus der Aktivierung durch QN bzw. QD	10
3.8	Struktur von Cuprein, Cupreidin und β -Isocupreidin	11
3.9	Vermuteter Mechanismus der Aktivierung durch CPN bzw. CPD	11
3.10	Asymmetrische Transaminierung von α -Ketoestern zu chiralen α -Aminosäurederivaten	12
3.11	Vermuteter Mechanismus der MICHAEL-Addition	13
3.12	Enantioselektive Addition von Diestern an Nitroalkene	14
3.13	Transformationsmöglichkeiten der Nitrofunktion	14
3.14	Vermuteter Mechanismus der HENRY-Reaktion	15
3.15	Enantioselektive Addition von Nitromethan an α -Ketoester	16
3.16	Beispiele für mögliche Folgeprodukte	16
3.17	Einordnung der Nanofiltration	17
3.18	Annahmen des Porenmodells	19
3.19	Annahmen des Lösungs-Diffusions-Modells	19
3.20	Schema des MAX-DEWAX-Prozesses	22

3.21	Strukturen einiger eingesetzter ILs	23
3.22	Schema der IL- und Katalysatorrekyclingung	24
3.23	Vereinfachtes Prozessschema zur Essigsäureherstellung	25
3.24	Vereinfachtes Prozessschema des SHOP-Prozesses	26
3.25	Katalysatorrekyclingung im SHOP-Prozess	26
3.26	Ausspülkurven für Katalysatoren bei unterschiedlichen Rückhalten	27
3.27	ONF zur Katalysatorrekyclingung in der Hydroformylierung	28
3.28	Enantioselektive Reduktion von Ketonen mit polymergebundenem Oxazaborolidinkatalysator	29
3.29	Asymmetrische Ringöffnung von <i>meso</i> -Anhydriden	30
3.30	Katalysator für die asymmetrische Ringöffnung von <i>meso</i> -Anhydriden im Membranreaktor	31
4.1	Möglichkeiten der Membrananströmung	35
4.2	Fließbild der Berghof-Zellen	36
4.3	Fließbild der Cross-Flow-Zelle	37
4.4	Membranmodul der Cross-Flow-Zelle	39
4.5	Abhängigkeit der Reynoldszahl vom Volumenstrom für unterschiedliche Lösungsmittel	39
4.6	Funktionelle Gruppen der chiralen stationären Phasen	46
4.7	Diafiltration zur Aufreinigung der Organokatalysatoren	48
5.1	REM-Aufnahmen der jeweiligen Membranquerschnitte	53
5.2	Drucknormalisierter Permeatfluss für unterschiedliche Membranen mit THF als Lösungsmittel	54
5.3	Permeatfluss für Membranen unterschiedlicher Chargen	55
5.4	Permeatfluss für die Membran DM 300 (T1) mit unterschiedlichen Lösungsmitteln	56
5.5	Kontaktwinkel einer Flüssigkeit an einer festen Oberfläche	58
5.6	Auftragung der gemessenen, drucknormalisierten Permeatflüsse für die Membran DM 300 (T1) gegen den spezifischen Permeabilitätsfaktor	60
5.7	Rückhalt von QN mit unterschiedlichen Membranen	63
5.8	Lösungsmittelabhängigkeit des Rückhalts für die Membran DM 300(T1)	64
5.9	Synthese von CPN nach Li et al.	66

5.10	Synthese von BzCPN nach Shi et al.	67
5.11	Synthese von BzCPN nach Li et al.	68
5.12	Strukturen der eingesetzten Säurechloride	69
5.13	Synthese unterschiedlicher Cupreinderivate: Route 1	70
5.14	Synthese unterschiedlicher Cupreinderivate: Route 2	71
5.15	Varianten der Aufreinigung durch Nanofiltration	72
5.16	Ausspülkurve für das System Pivaloylchinin/ Pivalinsäure	73
5.17	Ausschnitt aus dem ^1H NMR-Spektrum von Pivaloylchinin (3c)	75
5.18	Strukturen von QN (1), BzQN (3a) und BzCPN (6a)	77
5.19	Filtrationsergebnisse für die Katalysatoren QN (1), BzQN (3a), BzCPN (6a) mit der Membran DM 300.	78
5.20	Strukturen der eingesetzten Chininderivate und deren Molmassen	79
5.21	Filtrationsergebnisse einiger vergrößerter Katalysatoren im Vergleich zu QN mit der Membran DM 500	80
5.22	MICHAEL-Addition von trans- β -Nitrostyrol mit Dimethylmalonat	81
5.23	HENRY-Reaktion von Ethylpyruvat mit Nitromethan	84
5.24	Temperaturabhängigkeit der Viskosität von THF	85
5.25	Filtration der Postreaktionsmischung am Beispiel der HENRY-Reaktion	87
5.26	Rückhalt von BzCPN mit Membranen der DM-Serie	88
5.27	Berechnete Ausspülkurven für eine diskontinuierliche Diafiltration von BzCPN	89
5.28	Vergleich der Rückhalte für das Produkt 8 der MICHAEL-Addition und den Katalysator BzCPN, jeweils einzeln filtriert	90
5.29	Stoffmenge des Produkts im Reaktionsgefäß und der Filtrationszelle bei un- terschiedlichen Prozessschritten	92
6.1	Vergleich der experimentell ermittelten und modellierten Permeatflüsse für unterschiedliche Lösungsmittel mit der Membran DM 300 (T1)	96
6.2	Strukturen von AdQN und TerQN	97
6.3	Funktionalisierung von Chinin durch radikalische Addition von Thiolen	97
A.1	Nummerierung Chinin	113
A.2	Beispiel-Chromatogramme: Produkt 8 der MICHAEL-Addition	123
A.3	Beispiel-Chromatogramme: Produkt 9 der HENRY-Reaktion	124

Tabellenverzeichnis

4.1	Herstellerangaben zu den verwendeten Membranen	33
4.2	Kennzahlen der Berghof-Zellen	37
4.3	Kennzahlen des Flachmoduls	38
4.4	Screeningbedingungen	43
4.5	Ansätze für die Rezyklierungsversuche	49
5.1	Typische Parameter der eingesetzten Lösungsmittel und der Mischung Methanol/THF	57
5.2	Berechnete Parameter für die eingesetzten Lösungsmittel	60
5.3	Erhaltene Ester des Chinins nach der 1. Stufe von Route 1	70
5.4	Übersicht über die erhaltenen Cupreinderivate	71
5.5	Ergebnisse der Aufreinigung	75
5.6	Ergebnisse des Katalysatorscreenings für die MICHAEL-Addition	82
5.7	Einfluss der Temperatur und des Lösungsmittels	85
5.8	Ergebnisse des Katalysatorscreenings für die HENRY-Reaktion	86
5.9	Daten zur Filtration des Produkts 9 mit den Membranen DM 200 und DM 300	91
5.10	Ergebnisse für die HENRY-Reaktion im Membranreaktor	91
A.1	HPLC-Daten: Racemat 8	123
A.2	HPLC-Daten: 8 , 92 % ee (<i>S</i>), Produkt der Reaktion mit BzCPN als Katalysator	123
A.3	HPLC-Daten: Racemat 9	124
A.4	HPLC-Daten: 9 , 90 % ee (+), Produkt der Reaktion mit BzCPN als Katalysator	125
A.5	Photometermethode	126
A.6	Lösungsmittel und gewählte Wellenlängen zur Bestimmung der Analytkonzentrationen	126
A.7	Verwendete Geräte & Materialien	127
A.8	Verwendete Software	128

Abkürzungsverzeichnis

β -CPD	β -Isocupreidin
δ	chemische Verschiebung
ϵ_r	relative Permittivität
ϵ_λ	Extinktionskoeffizient [1/(mol cm)]
η	dynamische Viskosität [mPa s]
μ	chemisches Potential
ρ	Dichte [g/cm ³]
σ	Oberflächenspannung [mN/m]
θ	Kontaktwinkel
A_{eff}	effektive Membranfläche [m ²]
c	Konzentration [mol/l]
c_P	Konzentration im Permeat [mol/l]
c_R	Konzentration im Retentat [mol/l]
D	Diffusionskoeffizient [m ² /s]
d	Länge des Feedkanals
J_V	Permeatfluss [l/(m ² h)]
Re	Reynoldszahl
v	Strömungsgeschwindigkeit [m/s]
V_m	molares Volumen [l/mol]
V_P	Permeatvolumen [l]
(DHQ) ₂ AQN	1,4-Bis(dihydrochininyl)anthrachinon
AdQN	9- <i>O</i> -Adamantoylchinin
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
BZ	Filtrationszelle Berghof
BzCPN	9- <i>O</i> -Benzoylcuprein
BzQN	9- <i>O</i> -Benzoylchinin
CPD	Cupreidin

CPN	Cuprein
d	Schichtdicke [cm]
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCM	Dichlormethan
DM	DuraMem
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss [%]
FZ	Flachmodulzelle
HF	Fluorwasserstoffsäure
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IL	Ionische Flüssigkeit
IPA	Isopropanol
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LauCPN	9- <i>O</i> -Lauroylcuprein
LauQN	9- <i>O</i> -Lauroylchinin
MeOH	Methanol
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MWCO	molecular weight cut-off [g/mol]
NF	Nanofiltration
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
ONF	Organophile Nanofiltration
OSN	Organic Solvent Nanofiltration
p	Druck [bar]
PEG	Polyethylenglykol
PI	Polyimid
PivCPN	9- <i>O</i> -Pivaloylcuprein
PivQN	9- <i>O</i> -Pivaloylchinin
Q	drucknormalisierter Permeatfluss [l/(m ² h bar)]
QD	Chinidin
QN	Chinin
R	Rückhalt
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SRNF	Solvent Resistant Nanofiltration

TerCPN	1,4-Bis(9- <i>O</i> -cupreiny1)terephthalat
TerQN	1,4-Bis(9- <i>O</i> -chininy1)terephthalat
THF	Tetrahydrofuran
TIPSCl	Triisopropylsilylchlorid
TON	Turnover Number

1 Einleitung

Die Bereitstellung von chiralen Verbindungen hat in den letzten Jahren ständig an Bedeutung gewonnen. Die Anwendungen liegen dabei besonders im Bereich neuer Pharmazeutika, der Entwicklung hochwirksamer Agrochemikalien oder der Herstellung von Vitaminen, Aroma- und Geruchsstoffen [BLASER et al., 2005]. Interessant ist dabei, dass die beiden Enantiomere häufig eine deutlich unterschiedliche biologische Aktivität besitzen [FEDERSEL, 1993].

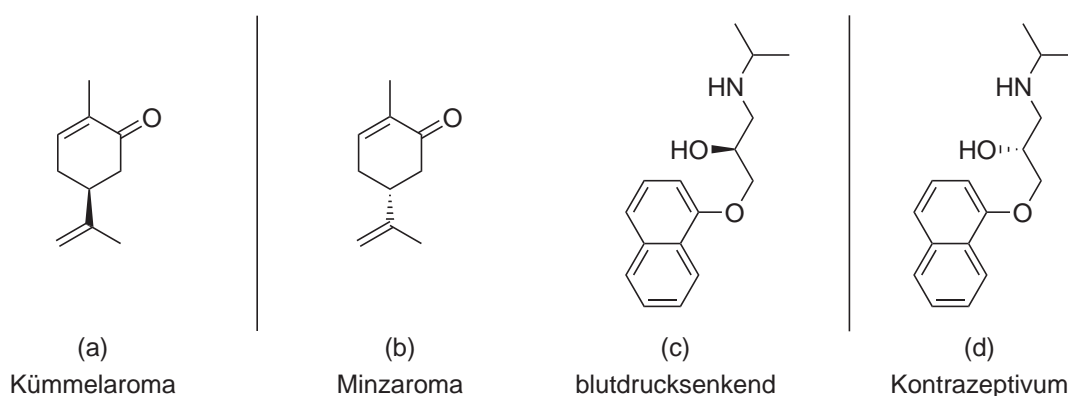


Abbildung 1.1: Enantiomerenpaare des Carvons und des Propranolols: (a) (S)-(+)-Carvon; (b) (R)-(-)-Carvon; (c) (S)-Propranolol; (d) (R)-Propranolol

Als Beispiele seien das Carvon und das Propranolol angeführt, deren Enantiomerenpaare in Abbildung 1.1 dargestellt sind. Der Geruch des (S)-Carvons wird als Kümmelgeruch, der des (R)-Carvons als Minzgeruch wahrgenommen. Im Falle des Propranolols besitzt die (S)-Form eine blutdrucksenkende Wirkung, die (R)-Form wird als Kontrazeptivum eingesetzt. Besonders im Pharmabereich sind aufgrund möglicher unterschiedlicher Aktivität die Anforderungen für die Herstellung und Einführung neuer, chiraler Pharmaka angestiegen. Wurden im Zeitraum von 1985-1988 noch 66 % aller neu zugelassenen Medikamente als Racemate auf den Markt gebracht, so fiel dieser Anteil auf 6 % für 2001-2004, wohingegen der Anteil an enantiomerenreinen Präparaten von 32 % auf 90 % in den gleichen Zeitabschnitten angestiegen ist [MURAKAMI, 2007]. Für die Herstellung und Gewinnung von enantiomerenreinen bzw.

-angereicherten Verbindungen kommen dabei im Wesentlichen vier Methoden zum Einsatz [BLASER et al., 2001]:

- Trennung bzw. Spaltung von Racematen,
- Anwendung von enzymatischen oder mikrobiologischen Transformationen,
- Einsatz von Substanzen aus dem „chiral pool“,
- Asymmetrische Synthese mit chiralen Hilfsstoffen (Auxiliare, Katalysatoren).

Zur Trennung von Racematen im geringen Maßstab hat sich die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) unter Einsatz von chiralen stationären Phasen bewährt. Eine weitere, klassische Methode ist die fraktionierte Kristallisation von diastereomeren Salzen. Diese kann in jedem beliebigen Maßstab eingesetzt werden. Der Nachteil beider Methoden ist, dass die jeweilige Ausbeute an enantiomerenreinem Produkt maximal 50 % betragen kann.

Der Einsatz von Biokatalysatoren stellt einen weiteren, hochselektiven Ansatz dar. Ein wichtiger Vorteil ist dabei die hohe Regio- und Enantioselektivität vieler biokatalytischer Systeme, so gelingt es häufig, Enantiomerenüberschüsse von >99 % zu erreichen [ROTHENBERG, 2008]. Allerdings ist hier die Anzahl der Anwendungen limitiert durch die hohe Substratspezifität vieler Biokatalysatoren.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Synthese, ausgehend von Substanzen aus dem sogenannten „chiral pool“, d.h. von enantiomerenreinen Naturstoffen, wie etwa Kohlenhydraten, Aminosäuren, Alkaloiden oder Terpenen, dar [CASIRAGHI et al., 1995]. Der Einsatz ist aber, gerade bei einer Anwendung in größerem Maßstab, auf die kommerzielle Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe beschränkt.

Die vierte Möglichkeit beschreibt den Einsatz von chiralen Hilfsstoffen, die an der Reaktion teilnehmen, selber aber nicht verbraucht werden, darunter fallen auch die enantioselektive Katalyse mit Übergangsmetallen sowie die Organokatalyse. Die Organokatalyse selbst stellt dabei eine, gerade in letzter Zeit, vielbeachtete Möglichkeit in der asymmetrischen Synthese dar [MACMILLAN, 2008]. Die gute Verfügbarkeit, Stabilität gegen Luft und Feuchtigkeit sowie eine geringe Toxizität der Katalysatoren im Vergleich zu vielen Übergangsmetallkatalysatoren sind dabei nur einige Vorteile. Für die industrielle Anwendung werden, wie für homogene Katalysatoren im Allgemeinen, effektive Möglichkeiten zur Abtrennung der Katalysatoren für eine hohe Produktreinheit und den erneuten Einsatz zur Verminderung der Katalysatorkosten benötigt. Die organophile Nanofiltration stellt hierfür einen interessanten Ansatz dar.

2 Zielsetzung

Der Einsatz substöchiometrischer Mengen an Katalysator im Bereich zwischen 1-20 mol% zum Erreichen von hohen Selektivitäten und Reaktionsgeschwindigkeiten ist ein typisches Merkmal für viele organokatalytische Reaktionen [DALKO und MOISAN, 2004]. Die Abtrennung und ein erneuter Einsatz von Organokatalysatoren stellt deshalb gerade aus verfahrenstechnischer Sicht ein wichtiges Kriterium für ihre Anwendbarkeit in größerem Maßstab dar. Die Membranfiltration ist als effektive Möglichkeit zur Abtrennung von homogenen Katalysatoren bekannt [JANSSEN et al., 2011]. Im Rahmen dieser Arbeit soll die organophile Nanofiltration bezüglich ihrer Einsatzfähigkeit für chininbasierte Organokatalysatoren charakterisiert werden. Dabei soll zusätzlich untersucht werden, ob auf eine Kopplung der Katalysatoren an Makromoleküle als Supportstrukturen durch die Verwendung moderner Polymermembranen verzichtet werden kann. Einen schematischen Überblick über die einzelnen Arbeitsbereiche gibt Abbildung 2.1.

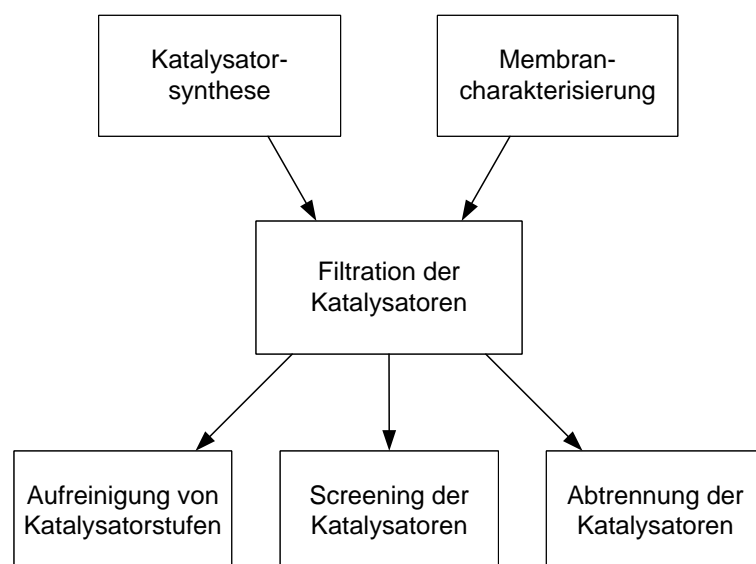


Abbildung 2.1: Arbeitspakete

Ein erster Bereich ist die Membrancharakterisierung. Sie besitzt für alle weiteren Filtrationsversuche einen fundamentalen Charakter. Für die Abschätzung der Leistungsfähigkeit kommerziell verfügbarer, lösungsmittelstabiler Nanofiltrationsmembranen im Bereich der Organokatalyse sind Untersuchungen zu den Parametern Permeatfluss und Rückhaltevermögen unerlässlich. Dazu sollen Filtrationen mit unterschiedlichen Lösungsmitteln zur Untersuchung der Materialstabilität und des Flusses durchgeführt werden. Des Weiteren sollen Filtrationen von Chinin als Modellsubstanz zur Charakterisierung der Membranen bezüglich ihres Rückhaltevermögens für ähnliche Systeme erfolgen.

In einem zweiten Abschnitt sollen zunächst aktive, literaturbekannte Katalysatoren, ausgehend vom Chinin, hergestellt werden. Als Modellreaktionen dienen dabei die MICHAEL-Addition von Diestern an Nitroalkene und die HENRY-Reaktion von Nitromethan und α -Ketoester. Im Anschluss sollen durch einfache Modifikationen neue Katalysatoren mit vergrößerter molarer Masse bzw. unterschiedlichem sterischen Anspruch dargestellt und bezüglich einer Verbesserung ihrer Rückhaltung untersucht werden. Die Überprüfung neuer Derivate auf ihre katalytische Aktivität in Screeningversuchen gehört dabei ebenfalls zu den Zielstellungen.

In den letzten beiden Arbeitspaketen soll die Anwendung der organophilen Nanofiltration, einerseits zur Aufreinigung von Katalysatorstufen, andererseits zur Abtrennung des Katalysators und möglicher Rezyklierung nach erfolgter Reaktion, untersucht werden.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Organokatalyse

Die Organokatalyse lässt sich zwischen der Übergangsmetallkatalyse und der Biokatalyse mit Enzymen oder Antikörpern einordnen [DALKO und MOISAN, 2001]. Die Nähe zur Übergangsmetallkatalyse geht auf die Entwicklung und Verwendung vieler aktiver Organokatalysatoren als Liganden für enantioselektive Organometallkomplexe zurück. Mit der Biokatalyse verbindet die Organokatalyse das häufige Auftreten einer Michaelis-Menten-Kinetik, was auf ähnliche Mechanismen bei der Ausbildung eines Katalysator-Substrat-Komplexes hinweist. Der Begriff Organokatalyse geht auf den Chemiker Langenbeck zurück und wird nach Dalko und Moisan wie folgt definiert [DALKO und MOISAN, 2004]: „Bei der Organokatalyse werden chemische Reaktionen durch Zusatz substöchiometrischer Mengen von metallfreien, rein organischen Verbindungen beschleunigt.“ Diese Definition stammt aus dem Jahr 2004, die Ursprünge der Organokatalyse liegen aber viel weiter zurück. Als eine der ersten organokatalytischen Reaktionen gilt die Umsetzung von Dicyan zum Oxamid, katalysiert durch eine wässrige Lösung von Acetaldehyd, publiziert von von Liebig im Jahr 1860 [VON LIEBIG, 1860]. Ein Schema der Reaktion ist in Abbildung 3.1 wiedergegeben.

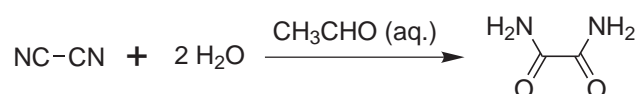


Abbildung 3.1: Oxamidsynthese nach von Liebig

Die erste in der Literatur erwähnte asymmetrische, organokatalytische Reaktion ist die Umsetzung von Benzaldehyd mit Cyanwasserstoff zum Cyanhydrin, abgebildet in Schema 3.2 [BREDIG und FISKE, 1912] (Im Vergleich dazu wurde die erste asymmetrische, biokatalytische Reaktion bereits 1858 von Pasteur und die erste asymmetrische Reaktion mit homogenem Übergangsmetallkatalysator erst 1966 von Nozaki et al. veröffentlicht

[WOHLGEMUTH, 2010, NOZAKI et al., 1966]). Bredig und Fiske setzten die Alkaloide Chinin (QN) und sein Pseudoenantiomer Chinidin (QD) als Katalysatoren ein. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse mit <10 % waren aber noch mäßig.

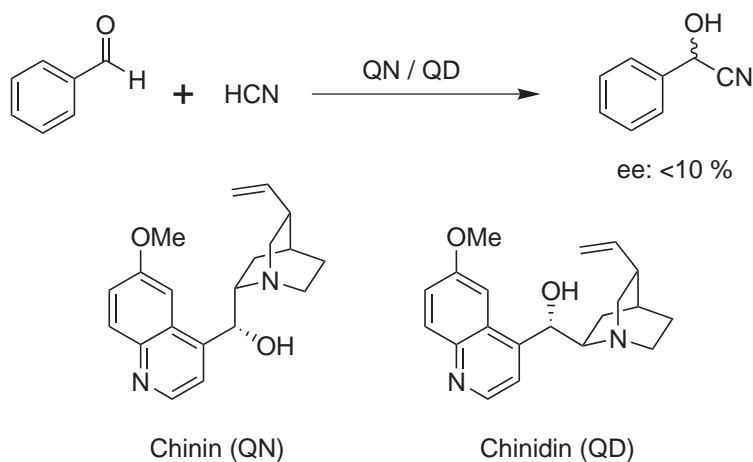
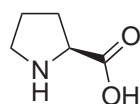


Abbildung 3.2: Umsetzung von Benzaldehyd mit Cyanwasserstoff zum entsprechenden Cyanhydrin

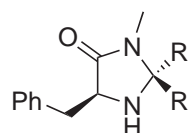
In den letzten Jahren wurde hingegen eine Vielzahl an hocheffizienten, organokatalytischen Reaktionen entwickelt. Neben den bereits erwähnten Vertretern der Cinchona-Alkaloide erwiesen sich dabei viele andere organische Moleküle als hervorragende Katalysatoren [DALKO und MOISAN, 2004]. Eine Auswahl an aktiven Strukturen zeigt Abbildung 3.3.

Im Vergleich zu Übergangsmetall- bzw. Biokatalysatoren besitzen die Organokatalysatoren einige Vorteile [BERKESSEL und GRÖGER, 2005]:

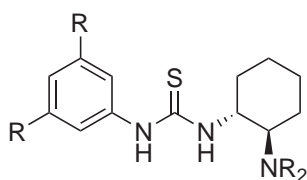
- Viele Strukturen, wie etwa Alkaloide oder Aminosäuren wie das L-Prolin, sind kommerziell gut verfügbar und können direkt als Katalysatoren eingesetzt oder mit einfachen Modifikationen verbessert werden.
- Sie sind weniger toxisch durch das Fehlen von Übergangsmetallen und können somit günstige Alternativen bei der Herstellung von sensiblen Verbindungen, wie etwa Pharmaka, darstellen.
- Sie zeichnen sich durch eine hohe Robustheit und Stabilität auch gegenüber Sauerstoff und Wasser aus, womit die Verwendung von Inertgas oder getrockneten Lösungsmitteln häufig entfallen kann.
- Im Vergleich zu Biokatalysatoren besitzen sie häufig eine höhere Stabilität.



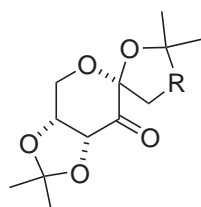
L-Prolin



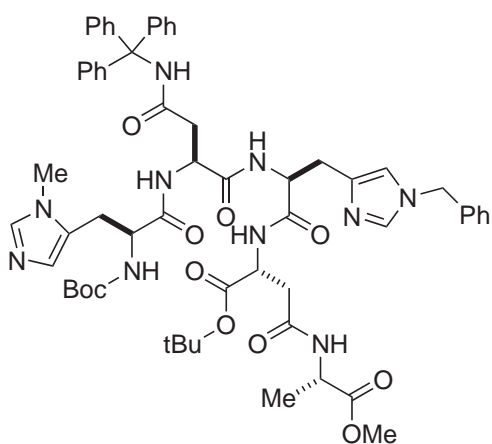
Imidazolidinone
R = H, Me, tBu



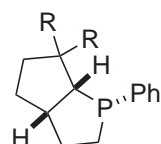
Thioharnstoff-Derivate
R = Me, CF₃



Ketone von
Fructose-Derivaten
R = O, NH, NMe



Oligopeptid



Phospholane
R = H, Me

Abbildung 3.3: Beispiele für Organokatalysatoren

3.2 Chininbasierte Organokatalysatoren

3.2.1 Chinin

Wie im vorangegangenen Kapitel bereits dargelegt, hat die Verwendung von QN bzw. Chininderivaten als Reagenz eine lange Tradition. Eine weitaus größere Bedeutung des QNs geht allerdings auf seine medizinische Wirkung gegen Malaria zurück, über mehrere Jahrhunderte war QN der einzige bekannte Wirkstoff gegen diese Krankheit [KAUFMAN und RUVEDA, 2005]. Gewonnen wird QN aus der Rinde subtropischer Bäume der *Cinchona*-Familie und gehört demzufolge zur Gruppe der sogenannten Cinchona-Alkaloide [BEYER et al., 2004]. Aufgrund des hohen Bedarfs an QN zur Malariabehandlung wurde über viele Jahre hinweg nach einer Methode zur synthetischen Herstellung gesucht. Bereits 1856 versuchte Perkin durch Dimerisierung von N-Allyltoluidin QN herzustellen [KAUFMAN und RUVEDA, 2005]. Es lag ihm allerdings nur die Summenformel von QN und nicht die aufgeklärte Struktur vor, was zum Scheitern seiner Versuche führte.

Die Struktur selbst konnte erst vollständig durch die Ergebnisse von Rabe zur molekularen Konstitution im Jahr 1907 [RABE, 1907] und die Arbeiten von Woodward und Doering zur formalen Totalsynthese von QN [WOODWARD und DOERING, 1945] aufgeklärt werden. Sie ist in Abbildung 3.4 wiedergegeben.

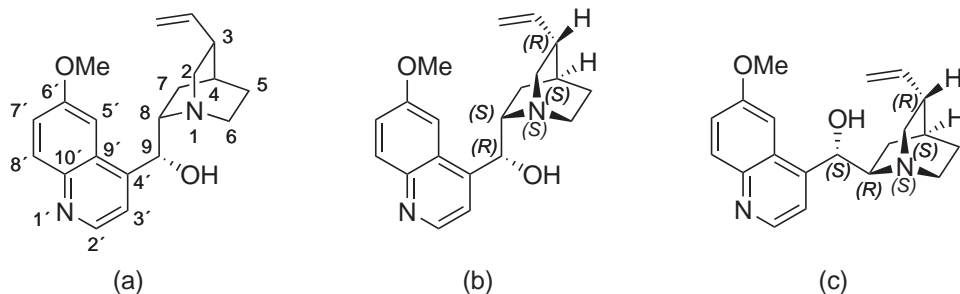


Abbildung 3.4: Strukturen von QN und QD: (a) Nummerierung von QN nach Rabe; (b) Konfiguration der Stereozentren im QN; (c) Konfiguration der Stereozentren im QD

Die wesentlichen Strukturmerkmale sind der Chinolinring (1'-N bis 10'-C), verknüpft über ein C-Atom in 9-Position mit dem Chinuclidinring (1-Aza-bicyclo[2.2.2.]octan) (1-N bis 8-C) [BEYER et al., 2004]. Im Molekül liegen fünf Stereozentren vor, deren Konfigurationen 1*S*,3*R*,4*S*,8*S*,9*R* für QN sind [SEN et al., 2012]. QD ist das natürlich vorkommende Diastereomer zum QN. Seine Struktur unterscheidet sich durch die Konfiguration an der 8- und

9-Position. In der Literatur werden QN und QD häufig als Pseudoenantiomere bezeichnet, da sie, bei der Verwendung als enantioselektive Katalysatoren, jeweils das entgegengesetzte Produktenantiomerenverhältnis ergeben [MARCELLI et al., 2006].

Die erste stereoselektive Totalsynthese von QN gelang Stork et al. [STORK et al., 2001] fast 150 Jahre nach den ersten Versuchen von Perkin. Die synthetische Herstellung besitzt heutzutage für die Bereitstellung von QN keine Bedeutung mehr, da die Verwendung als Malariamittel aufgrund der Entwicklung von synthetischen Analoga wie zum Beispiel Chlo-roquin oder Primaquine mit wesentlich stärkerer Wirkung weitestgehend eingestellt wurde [YEBOAH et al., 2011]. Der aktuelle Einsatzbereich in der Medizin beschränkt sich vor allem auf die Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Wadenkrämpfen. Des Weiteren wird QN in der Lebensmittelindustrie als Bitterstoff eingesetzt.

Auf dem Gebiet der Chemie hingegen hat sich parallel hierzu ein breites Spektrum an Anwendungen für QN und seine Derivate herausgebildet. Ein Bereich ist die Übergangsmetallkatalyse, mit dem bekanntesten Beispiel als Ligand in der osmiumkatalysierten asymmetrischen Dihydroxylierung von Olefinen [SHARPLESS et al., 1992]. Sharpless et al. koppelten dazu zwei Dihydrochinin-Moleküle durch eine Phtalazineinheit, zu sehen in Abbildung 3.5, und konnten exzellente Enantiomerenüberschüsse von >97 % für die erhaltenen Diole erreichen. Auch bei analytischen Trennproblemen haben Cinchona-Alkaloide Potential. Durch die Koppelung von QN und QD an Silicagel über Carbamat-Gruppen konnte der Einsatz als chirale stationäre Phase in der Flüssigchromatographie zur Trennung verschiedener chiraler Säuren und geschützter Aminosäurederivate aufgezeigt werden [LÄMMERHOFER und LINDNER, 1996]. Die Struktur des Säulenmaterials ist ebenfalls in Abbildung 3.5 dargestellt.

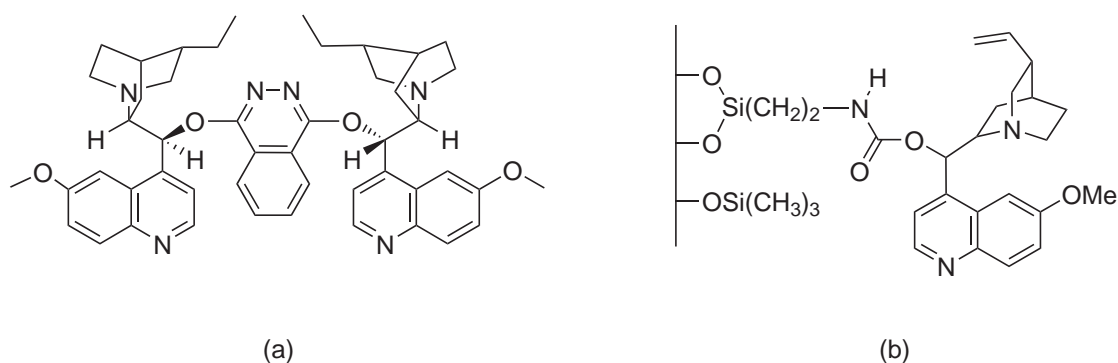


Abbildung 3.5: (a) Ligand für die asymmetrische Dihydroxylierung [SHARPLESS et al., 1992];
(b) Säulenmaterial mit QN- bzw. QD-Gruppen
[LÄMMERHOFER und LINDNER, 1996]

Besonders in den letzten Jahren sind viele Anwendungen als Katalysatoren in der asymmetrischen Organokatalyse dazugekommen [YEBOAH et al., 2011]. QN- und QD-Derivate konnten erfolgreich in unterschiedlichen Transformationen, darunter die MICHAEL-Addition, MANNICH-, Aldol-, HENRY- oder DIELS-ALDER-Reaktion, zur C-C-Knüpfung eingesetzt werden. Ein frühes Beispiel stellt die Umsetzung von Keten und Chloral zu β -Lactonen, schematisch dargestellt in Abbildung 3.6, dar [WYNBERG und STARING, 1982]. Wynberg und Staring gelang die hoch enantioselektive Umsetzung durch Einsatz von QD als Katalysator mit sehr guten Ausbeuten von 95 % und hervorragenden ee's von 98 %.

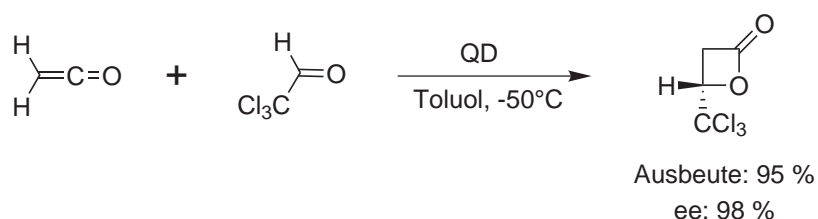


Abbildung 3.6: Reaktion von Keten und Chloral zu β -Lactonen [WYNBERG und STARING, 1982]

Hiemstra und Wynberg [HIEMSTRA und WYNBERG, 1981] untersuchten schon 1981 den Mechanismus für chininkatalysierte Additionen am Beispiel der Umsetzung von Thiophenol mit 2-Cyclohexen-1-on. Die Ergebnisse zeigten, dass QN und QD als bifunktionale Katalysatoren in die Produktbildung eingreifen können. Einerseits kann durch den basischen Charakter des Stickstoffs im Chinuclidin-Ring eine Aktivierung des Nukleophils erfolgen, andererseits eine Aktivierung des Elektrophils durch Ausprägung einer Wasserstoffbrückenbindung mit der OH-Gruppe an C9-Position. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 3.7 wiedergegeben.

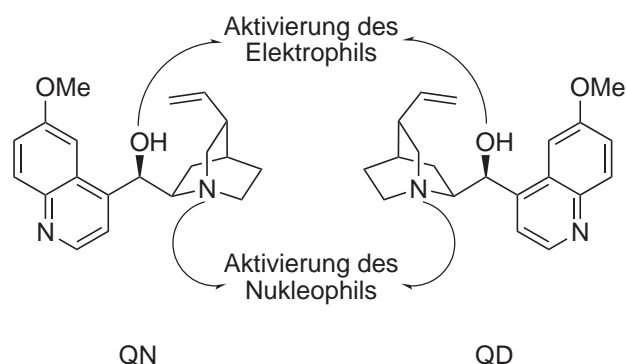


Abbildung 3.7: Vermuteter Mechanismus der Aktivierung durch QN bzw. QD [HIEMSTRA und WYNBERG, 1981]

3.2.2 Cuprein

Durch die Umwandlung der Methoxygruppe an der 6'-C-Position am QN bzw. QD in eine freie OH-Funktion wird eine neue Klasse an bifunktionalen, chininbasierten Katalysatoren erhalten: die Cupreine/Cupreidine [MARCELLI et al., 2006]. Eine mögliche Route zur Darstellung wird im Ergebnisteil dieser Arbeit vorgestellt. Die Grundstrukturen sind in Abbildung 3.8 zu sehen.

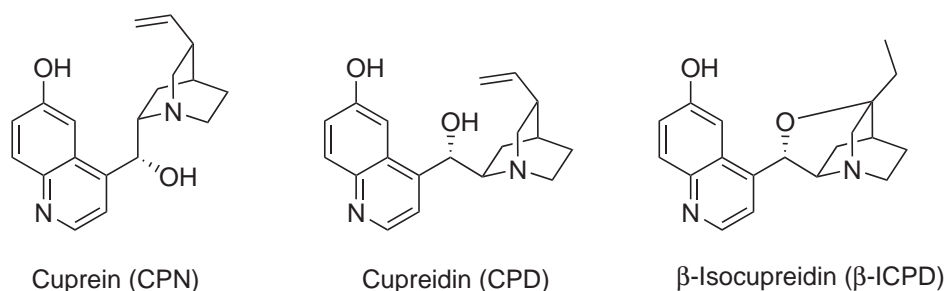


Abbildung 3.8: Struktur von Cuprein, Cupreidin und β -Isocupreidin

Neben Cuprein (CPN) und Cupreidin (CPD) gehört auch das β -Isocupreidin (β -CPD) zu dieser Gruppe. Es kann durch Zyklisierung des entsprechenden Chinidinderviats unter stark sauren Bedingungen erhalten werden [BRAJE et al., 1998]. Durch Bildung des Oxazatwistanringsystems aus dem Chinuclidinring ist es stark konformativ eingeschränkt, was sich in einer erhöhten Basizität und Nukleophilie auswirkt.

Der angenommene Mechanismus zur Aktivierung der Edukte unterscheidet sich wesentlich vom QN [LI et al., 2004]. Die Aktivierung des Elektrophils erfolgt durch die OH-Gruppe in 6'-C-Position und nicht wie zuvor durch die OH-Gruppe an 9-C-Position (s. Abbildung 3.9).

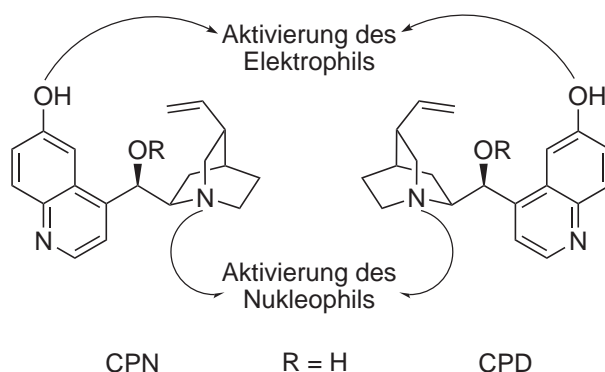


Abbildung 3.9: Vermuteter Mechanismus der Aktivierung durch CPN bzw. CPD [LI et al., 2004]

Einen Vorteil im Vergleich zu herkömmlichen QN/QD-Derivaten liefert die Funktionalisierung der jetzt freien OH-Gruppe an 9-C-Position [MARCELLI et al., 2006]. Durch Einführung unterschiedlicher Substituenten kann die Basizität bzw. die Konformation des Katalysators modifiziert werden [DIJKSTRA et al., 1989]. Analog zu den Chininderivaten haben sich auch die Cupreine und Cupreidine als aktive Katalysatoren in vielen verschiedenen Umsetzungen erwiesen. Xiao et al. untersuchten den Einsatz unterschiedlicher Cuprein-Derivate für die Transaminierung von α -Ketoestern zu chiralen α -Aminoestern als Zugang zu synthetischen Aminosäuren. Sie erhielten verschiedene Aminoester mit guten Umsätzen von 79-99 % und sehr guten Enantiomerenüberschüssen von 53-92 %. Ein Schema der Umsetzung und die eingesetzten Katalysatoren sind in Abbildung 3.10 dargestellt.

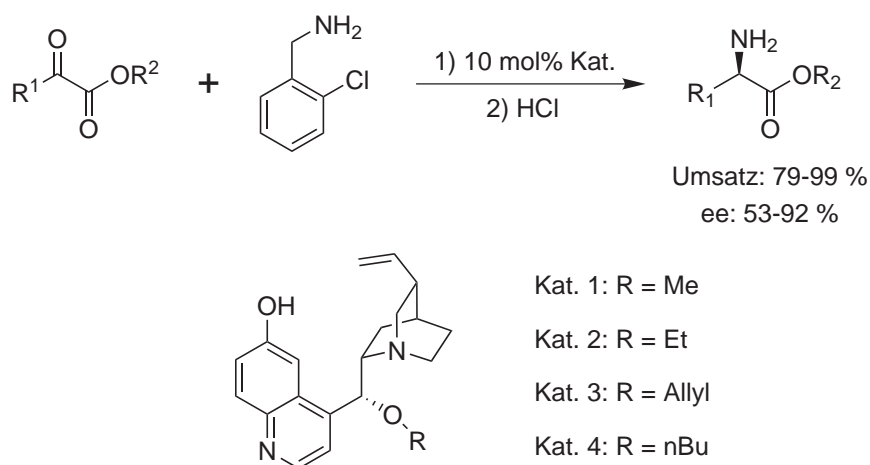


Abbildung 3.10: Asymmetrische Transaminierung von α -Ketoestern zu chiralen α -Aminosäurederivaten [XIAO et al., 2011]

Ein weiterer Schwerpunkt lag dabei auf der Bestimmung des Einflusses verschiedener Substituenten an der 9-C-Position des Katalysators. Sie fanden, dass die Größe des Substituenten eine Art sterischen Sensor darstellt und somit einen wesentlichen Einfluss auf den ee des Produktes hat. Durch die Einführung des *n*-Butyl-Restes konnte im Vergleich zu den anderen Substituenten der ee um 10-15 % gesteigert werden.

Als weitere Beispiele seien hier stellvertretend der erfolgreiche Einsatz von β -ICPD als Katalysator in der BAYLIS-HILLMANN-Reaktion von Hexafluorisopropylacrylat mit Aldehyden [IWABUCHI et al., 1999] und die Diels-Alder-Reaktion von 2-Pyron-Systemen mit verschiedenen Dienophilen, katalysiert durch CPN und CPD [WANG et al., 2007], genannt. Die asymmetrische MICHAEL-Addition und die HENRY-Reaktion werden in den folgenden Un-

terkapiteln, aufgrund ihres Bezugs zu dieser Arbeit, detailliert beschrieben.

3.2.3 Michael-Addition

Unter der MICHAEL-Addition, auch MICHAEL-Reaktion genannt, versteht man im Allgemeinen die nukleophile Addition von CH-aciden Verbindungen an aktivierte C=C-Doppelbindungssysteme unter basischen Bedingungen [BEYER et al., 2004]. Ihre Bezeichnung geht auf den amerikanischen Chemiker Michael zurück, der 1887 eine Addition von Natrium-Malonat an Zimtsäureethylester entdeckte [MICHAEL, 1887]. Heutzutage ist die MICHAEL-Addition eine der wichtigsten Reaktionen in der Organischen Chemie zur C-C-Bindungsknüpfung. Ein möglicher, allgemeiner Mechanismus für die MICHAEL-Addition ist in Abbildung 3.11 wiedergegeben.

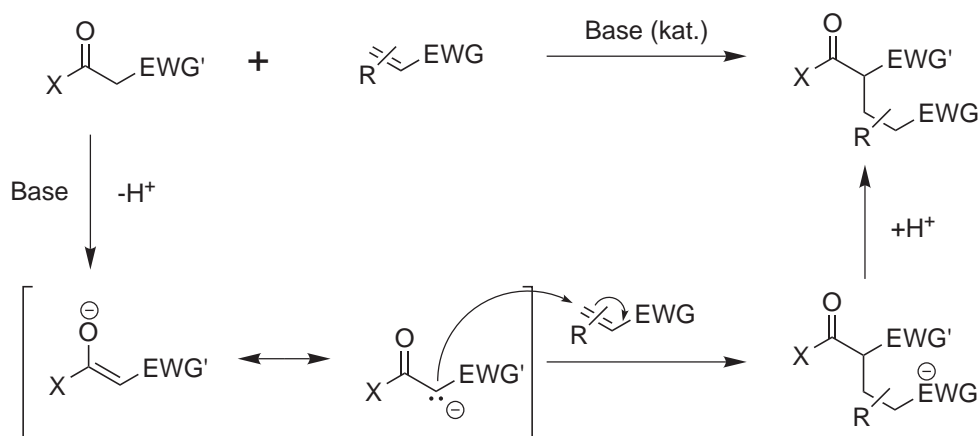


Abbildung 3.11: Vermuteter Mechanismus der MICHAEL-Addition (EWG - electron withdrawing group, elektronenziehende Gruppe) [BRÜCKNER, 1996]

Zunächst wird dabei durch katalytische Mengen einer Base an der C-H-aciden Komponente ein Proton abstrahiert, es bildet sich das entsprechende Enolat. Dieses greift dann nukleophil an der, durch eine elektronenziehende Gruppe, aktivierten Doppelbindung an. Nach anschließender Protonierung wird das Produkt erhalten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Untersuchungen von Li et al. zur Addition von Malonsäure und verschiedenen β -Ketoestern an Nitroalkene als Grundlage für die erste Modellreaktion gewählt [LI et al., 2004]. Ein Schema der von Li et al. durchgeführten Reaktionen ist in Abbildung 3.12 wiedergegeben.

Durch den Einsatz von CPN bzw. CPD als Katalysator konnten unterschiedliche Nitroal-

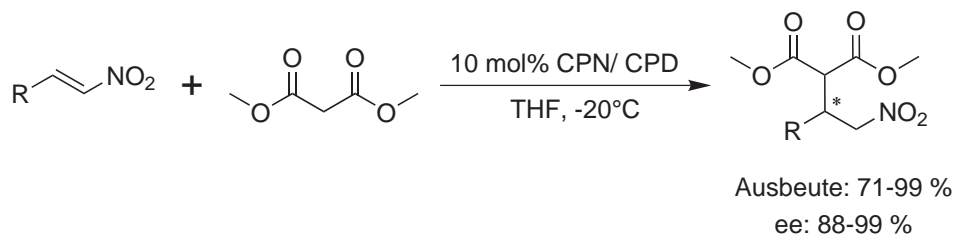


Abbildung 3.12: Enantioselektive Addition von Diestern an Nitroalkene [LI et al., 2004]

kane mit sehr guten Ausbeuten bis zu 99 % und ebenfalls sehr guten ee-Werten bis zu 99 % erhalten werden. Durch die starke Wirkung der Nitrofunktion als elektronenziehende Gruppe (EWG) sind Nitroalkene hervorragende Michaelakzeptoren [BERNER et al., 2002]. Des Weiteren bilden die Produkte eine gute Basis für eine variantenreiche Folgechemie. Die Nitrogruppe lässt sich nach erfolgter Addition in verschiedene funktionelle Gruppen umwandeln (Abbildung 3.13). Als Beispiele wären hier die Reduktion mit Wasserstoff zur Aminofunktion oder die radikalische Denitrierung mittels Tributylzinnhydrid und Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN) als Radikalstarter zu nennen [ONO, 2001]. Weitere Möglichkeiten sind die Dehydratisierung zum Nitriloxid mit Phenylisocyanat und Triethylamin oder zum entsprechenden Nitril mittels PCl_3 . Die NEF-Reaktion liefert den Zugang zu Aldehyden und Ketonen.

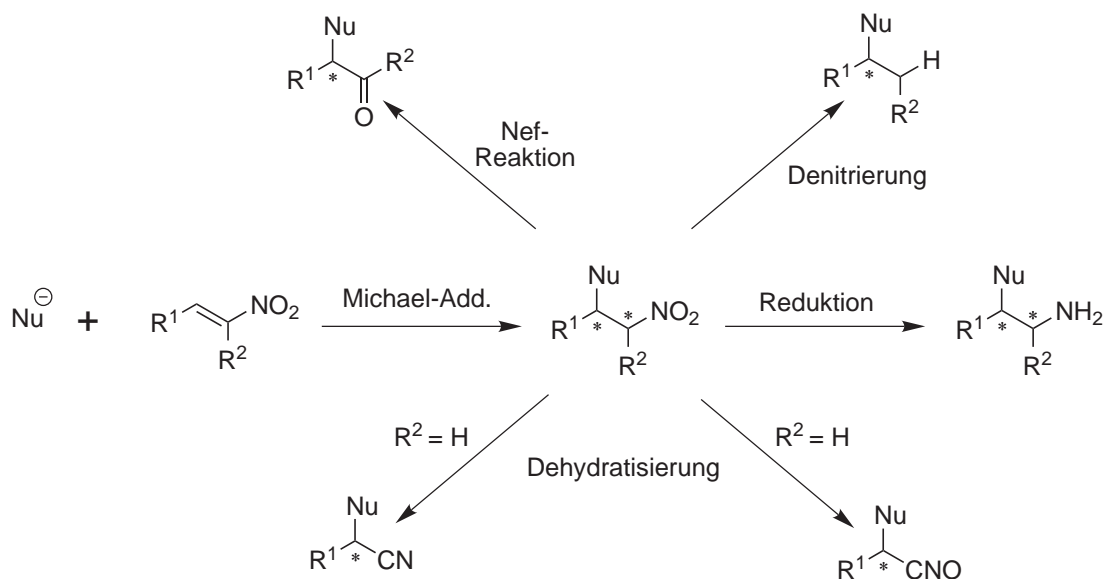


Abbildung 3.13: Transformationsmöglichkeiten der Nitrofunktion [ONO, 2001]

Neben der klassischen Variante mit ausschließlich C-basierten Nukleophilen sind heute zu-

sätzlich eine Vielzahl an Varianten mit verschiedenen Heteroatomen wie etwa N-, O-, P-, S-haltigen Nukleophilen, in der Literatur beschrieben [YEBOAH et al., 2011].

3.2.4 Henry-Reaktion

Die HENRY-, alternativ Nitroaldol-Reaktion, stellt eine weitere, wichtige Synthesemethode in der Organischen Chemie zur C-C-Bindungsknüpfung dar. Durch die Addition von Nitroalkanen an Carbonylverbindungen werden auf diese Weise β -Nitroalkohole erhalten [LUZZIO, 2001]. Ein allgemeiner Reaktionsmechanismus ist in Abbildung 3.14 wiedergegeben.

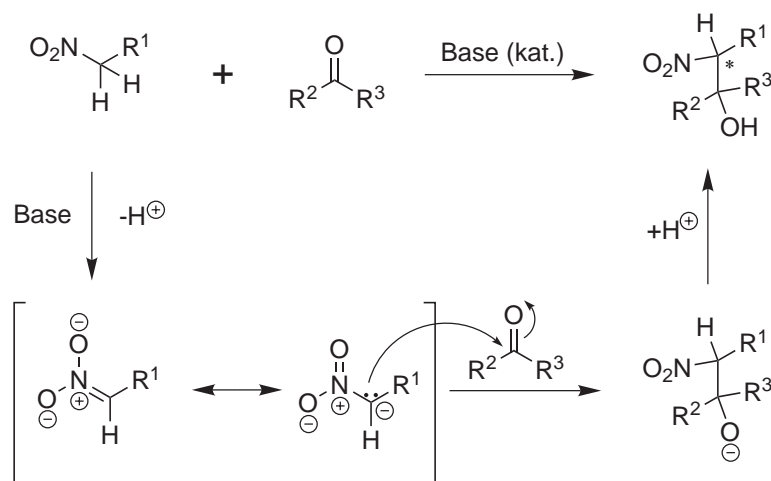


Abbildung 3.14: Vermuteter Mechanismus der HENRY-Reaktion [MUNDY et al., 2005]

Im ersten Schritt wird dabei durch katalytische Mengen einer Base ein Proton am α -C-Atom des Nitroalkans abstrahiert. Dies wird durch den -I-Effekt der Nitrogruppe stark erleichtert [BEYER et al., 2004]. Durch die Delokalisierung der negativen Ladung über das C-Atom und die O-Atome ergibt sich eine Mesomeriestabilisierung für das Anion. In einem zweiten Schritt erfolgt dann ein nukleophiler Angriff am Carbonylkohlenstoff des Reaktionspartners. Der entsprechende Nitroalkohol wird nach anschließender Protonierung erhalten.

Im Zuge der Entwicklung neuer organokatalytischer Reaktionen und Katalysatororderivate hat sich eine Vielzahl an Beispielen für enantioselektive HENRY-Reaktionen ergeben [ALVAREZ-CASAO et al., 2011]. Li und Mitarbeiter [LI et al., 2006] untersuchten die Umsetzung von Nitromethan und unterschiedlichen α -Ketoestern, katalysiert durch verschiedene Cinchona-Alkaloide.

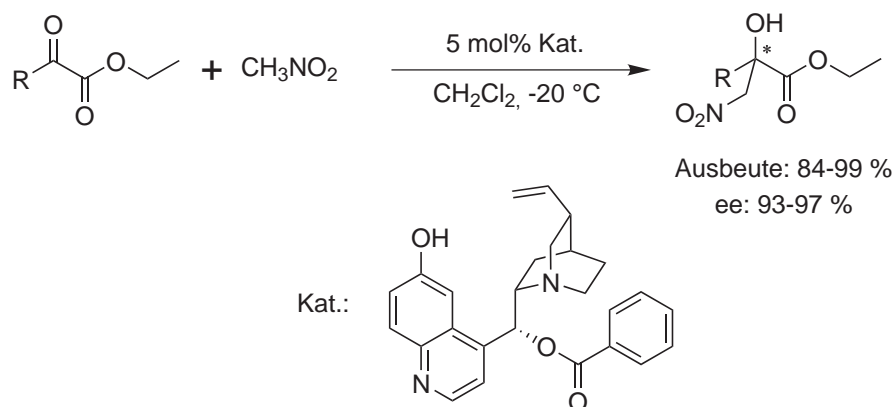


Abbildung 3.15: Enantioselektive Addition von Nitromethan an α -Ketoester [LI et al., 2006]

Durch den Einsatz von mehreren Cupreinderivaten konnten sehr gute Ausbeuten im Bereich von 84-99 % und ee-Werte von 93-97 % erreicht werden. Die erhaltenen Produkte bilden gute Ausgangsstoffe für pharmakologisch aktive Substanzklassen wie etwa β -Lactame, Aziridine oder Methylcystein-Derivate, zu sehen in Abbildung 3.16.

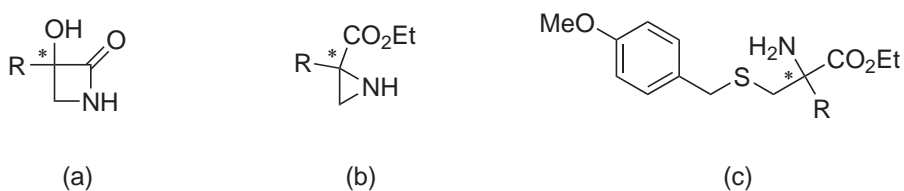


Abbildung 3.16: Beispiele für mögliche Folgeprodukte: (a) β -Lactame; (b) Aziridine; (c) Methylcysteine [LI et al., 2006]

Die Umsetzung von Nitromethan mit Ethylpyruvat wurde als Testreaktion für die Katalysatorabtrennung gewählt. Die erhaltenen Ergebnisse werden im späteren Verlauf dieser Arbeit ausführlich diskutiert.

3.3 Nanofiltration

3.3.1 Definition & Einordnung

Die Nanofiltration (NF) gehört zu den klassischen Membranverfahren. Der Begriff NF wurde von der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) wie folgt definiert [KOROS et al., 1996]: „pressure-driven membrane based separation process in which particles and dissolved molecules smaller than about 2 nm are rejected.“ Als Triebkraft wird demnach ein Druckgradient zwischen beiden Membranseiten angegeben. Typische Betriebsdrücke liegen bei der NF zwischen 5-40 bar. Die Trenngrenze liegt bei einer Molekülgröße von 2 nm. Andere Definitionen legen hier alternativ ein Molekulargewicht von 200-1000 g/mol zu Grunde, ab dem Moleküle von einer NF-Membran zurückgehalten werden [RAUTENBACH und MELIN, 2007].

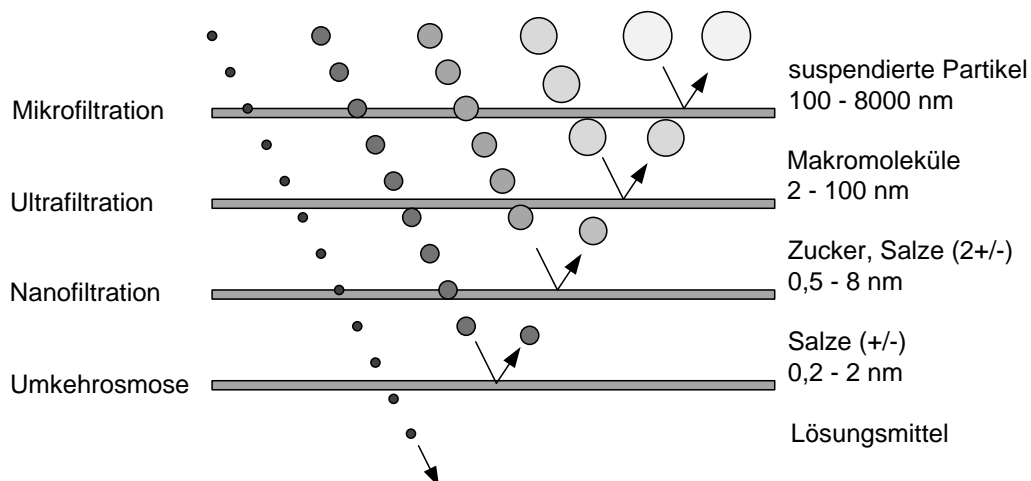


Abbildung 3.17: Einordnung der Nanofiltration [Kragl et al., 1996]

Die NF lässt sich anhand der Trenngrenze zwischen der Ultrafiltration, mit Teilchengrößen zwischen 2 nm und $0,1\ \mu\text{m}$, und der Umkehrosmose, bei der laut Definition nur das Lösungsmittel die Membran durchdringt, einordnen [KOROS et al., 1996]. Diese Einordnung ist in der Übersicht in Abbildung 3.17 schematisch wiedergegeben. Zusätzlich besitzen NF-Membranen häufig eine Ionenselektivität, d. h. der Rückhalt einwertiger Ionen (Cl^- , NO_3^-) ist geringer als der Rückhalt mehrwertiger Ionen (SO_4^{2-} , CO_3^{2-}) [RAUTENBACH und MELIN, 2007].

3.3.2 Stofftransport

Für die Beschreibung des Stofftransports und die somit resultierenden Trenneigenschaften durch Nanofiltrationsmembranen existieren in der Literatur zwei grundlegende Modellansätze [WIJMANS und BAKER, 1995]: zum einen das Porenmodell, zum anderen das Lösungs-Diffusionsmodell. Beiden zu Grunde liegt dabei der generelle Ansatz, dass die Triebkraft durch einen Gradienten des chemischen Potentials beschrieben werden kann. Für den Fluss J einer Komponente i resultiert folgender allgemeiner mathematischer Zusammenhang, wobei $d\mu_i/dx_i$ den Gradienten des chemischen Potentials und L_i einen Proportionalitätsfaktor darstellt.

$$J_i = -L_i \frac{d\mu_i}{dx_i} \quad (3.1)$$

Der Unterschied der beiden Modelle ergibt sich aus verschiedenen Ansätzen zur Interpretation des Gradienten des chemischen Potentials. Beim Porenmodell erfolgt die Trennung durch einen druckgetriebenen, konvektiven Fluss durch enge Membranporen. Teilchen kleiner als der Porendurchmesser werden hindurchgelassen, größere zurückgehalten. Es wird davon ausgegangen, dass die Konzentration des Gelösten und des Lösungsmittels in der Membran konstant ist und dass der Gradient des chemischen Potentials allein durch einen Druckgradienten dp/dx über die Dicke der Membran x beschrieben werden kann. Diese Annahmen sind schematisch in Abbildung 3.18 wiedergegeben. Als Gleichung für den Fluss resultiert, wobei V_m das molare Volumen symbolisiert:

$$J = -LV_m \frac{dp}{dx} \quad (3.2)$$

Beim Lösungs-Diffusionsmodell hingegen wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Membran um eine dichte Schicht handelt, so dass sich die einzelnen Komponenten im Membranpolymer lösen und hindurch diffundieren müssen. Es wird dabei angenommen, dass der Druck in der Membran konstant ist und der Gradient des chemischen Potentials lediglich durch einen Konzentrationsgradienten beschrieben werden kann. Die getroffenen Annahmen sind schematisch in Abbildung 3.19 zu sehen. Die Membrantrennung resultiert dabei aus den unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten der einzelnen Komponenten. Für den Fluss ergibt sich folgende Gleichung (3.3), bekannt als das 1. Ficksche Diffusionsgesetz, wobei D_i den jeweiligen Diffusionskoeffizienten und dc_i/dx den Konzentrationsgradienten der Komponente i darstellt.

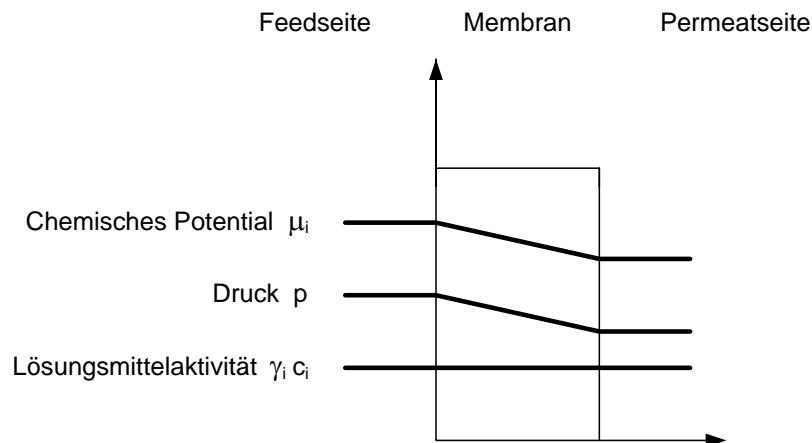


Abbildung 3.18: Annahmen des Porenmodells [WIJMANS und BAKER, 1995]

$$J_i = -D_i \frac{dc_i}{dx} \quad (3.3)$$

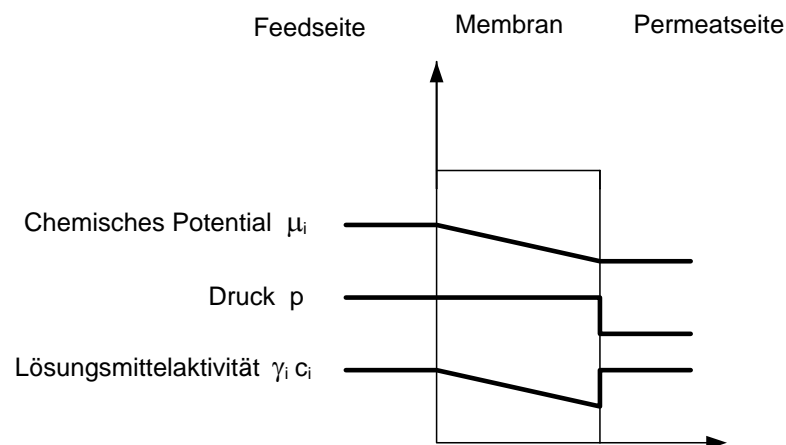


Abbildung 3.19: Annahmen des Lösungs-Diffusions-Modells [WIJMANS und BAKER, 1995]

Ausgehend von diesen beiden Modellen ist in der Literatur eine Vielzahl an weiteren Varianten bekannt [MACHADO et al., 2000, VAN DER BRUGGEN et al., 2008].

3.4 Organophile Nanofiltration

Der Begriff der organophilen Nanofiltration (ONF) fasst, im Gegensatz zur herkömmlichen Nanofiltration, Filtrationen mit organischen Lösungsmitteln anstatt Wasser als Filtrationsmedium zusammen [VANDEZANDE et al., 2008]. Die membranspezifischen Trenngrenzen liegen hier aber ebenfalls zwischen 200 und 1000 g/mol. Alternativ zum Begriff ONF werden in der englischsprachigen Literatur die Bezeichnungen „Solvent Resistant Nanofiltration“ (SRNF) oder „Organic Solvent Nanofiltration“ (OSN) verwendet.

Durch den Einsatz der ONF als alternative Methode im Bereich der Aufarbeitung ergeben sich verschiedene Vorteile [BOAM und NOZARI, 2006]. Im Vergleich zu herkömmlichen Methoden wie der Kristallisation oder Rektifikation können erhebliche Mengen an Energie eingespart werden, da für die Trennung kein Phasenübergang benötigt wird [GEENS et al., 2007]. Zusätzlich entfällt dadurch eine mögliche thermische Belastung, wodurch Nebenreaktionen oder Zersetzung der Produkte vermieden werden. Es kann weitestgehend auf Additive verzichtet werden. Die ONF bietet zudem die Möglichkeit, Prozesskomponenten wie etwa Lösungsmittel oder Prozesshilfsstoffe, z. B. Katalysatoren, gegebenenfalls abzutrennen und zu rezyklieren [RUNDQUIST et al., 2012]. Einige weitere Vorteile werden am Beispiel der jeweiligen Anwendungen später diskutiert. Die Nachteile sind, ähnlich wie bei der wässrigen NF, hauptsächlich in ihrer Anfälligkeit gegenüber dem Membranfouling, dies ist die Ausbildung von Schichten aus ungelösten Bestandteilen auf der Membranoberfläche und eine damit einhergehende Verblockung des Membranmaterials, zu sehen. Lange Zeit existierten auch nur Membranen für eine eng begrenzte Auswahl an Lösungsmitteln. Durch die Etablierung von neuen Membranpolymeren und Verbesserung des Trennverhaltens von keramischen Membranen hat sich die Situation hier aber wesentlich verbessert [JANSSEN et al., 2011]. Allerdings existiert in den Bereichen der Langzeitstabilität und der gleichbleibende Qualität über mehrere Produktionschargen Verbesserungsbedarf, wie auch an den späteren Ergebnissen deutlich wird.

3.4.1 Anwendungen

Durch die erhöhte Verfügbarkeit von lösungsmittelstabilen Membranen haben sich in den letzten beiden Jahrzehnten eine Vielzahl an verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten für die ONF ergeben. Einige Beispiele für aktuelle Forschungs- und Anwendungsgebiete sind [VOLKOV et al., 2008]:

- Aufarbeitung von Erdölfraktionen, Reinigung von Schmieröl,
- Lösungsmittelaustausch ohne Phasenübergang,
- Abtrennung und Rezyklierung von ionischen Flüssigkeiten,
- Aufreinigung und Isolierung von Reaktionsprodukten und Pflanzeninhaltsstoffen,
- Abtrennung und Rezyklierung von homogenen Katalysatoren.

Im Folgenden soll auf einige Beispiele genauer eingegangen werden. Die Abtrennung und Rezyklierung von homogenen Katalysatoren mittels Membranverfahren wird dabei ausführlich in einem getrennten Abschnitt betrachtet und in den Kontext zu anderen gängigen Methoden eingeordnet.

Reinigung von Schmieröl

Einer der ersten industriellen Prozesse, bei dem lösungsmittelstabile NF-Membranen zum Einsatz kamen, stammt aus dem Bereich der Petrochemie. Seit 1998 wird die ONF im MAX-DEWAX-Prozess, entwickelt von Exxon Mobile, zur Abtrennung von Paraffinen aus Öl und einer anschließenden Rückgewinnung von Lösungsmitteln erfolgreich eingesetzt [GOULD et al., 2001]. Im ursprünglichen Verfahren wurde zum Gemisch aus Öl und Paraffin gekühltes Lösungsmittel gegeben, worauf die Paraffine ausfallen und über eine Filtertrommel abgeführt werden. Das zurückbleibende Gemisch aus Öl und Lösungsmittel wird dann destillativ getrennt und das Lösungsmittel nach einer Kühlung in den Prozess zurückgeführt. Durch die Erweiterung des herkömmlichen Verfahrens um eine ONF-Einheit kann ein Teil des Lösungsmittels über eine Membran vom Schmieröl abgetrennt und direkt ohne erneute Kühlung in den Prozess zurückgeführt werden. Es kommt folglich zu erheblichen Energieeinsparungen, da hier zusätzlich auch der Phasenübergang entfällt [WHITE, 2006]. Ein Schema des optimierten Prozesses ist in Abbildung 3.20 wiedergegeben.

Abtrennung und Rezyklierung von ionischen Flüssigkeiten

Ionische Flüssigkeiten (Ionic liquids - ILs) sind Salze mit einem Schmelzpunkt unter 100 °C [WEINGÄRTNER, 2008]. Auf Grund ihrer hohen strukturellen Vielfalt durch Kombination unterschiedlicher Kat- und Anionenpaare bieten sie die Möglichkeit, ihre Eigenschaften

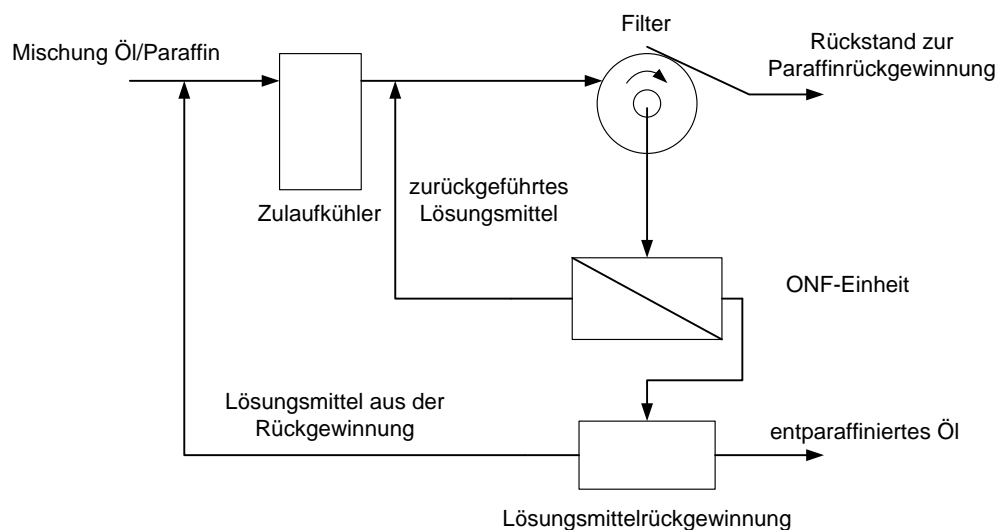


Abbildung 3.20: Schema des MAX-DEWAX-Prozesses [WHITE und NITSCH, 2000]

individuell anzupassen. Sie bieten daher als Lösungsmittel in vielen Bereichen der Chemie, darunter in der chemischen Synthese, Biokatalyse sowie in der analytischen Chemie und der Elektrochemie eine große Breite an Anwendungsmöglichkeiten [KRAGL et al., 2002, PARVULESCU und HARDACRE, 2007, PLECHKOVA und SEDDON, 2008]. Trotz der zahlreichen Veröffentlichungen in den letzten Jahrzehnten ist die Anzahl der Anwendungen im industriellen Maßstab überschaubar geblieben [FERNANDEZ et al., 2011]. Als wichtige Gründe dafür geben Fernandez et al. die hohen Kosten der ILs an sich sowie fehlende Daten zur Reinheit, Stabilität, biologischen Abbaubarkeit, Toxizität und ungenügende Strategien zur Abtrennung, Rezyklierung oder Regeneration von ILs an. Im Gegensatz zu den meisten organischen Lösungsmitteln ist eine destillative Abtrennung und Reinigung der ILs ohne deren Zersetzung aufgrund ihrer geringen Dampfdrücke nicht möglich.

Die NF stellt eine Möglichkeit zur Rezyklierung und Abtrennung von ILs dar. Kröckel und Kragl [KRÖCKEL und KRAGL, 2003] untersuchten die Abtrennung von nichtflüchtigen Verbindungen aus IL/Wasser und IL/Ethanol-Gemischen mittels NF. Für das Testsystem Bromphenolblau/[BMIM][BF₄], gelöst in Wasser, konnte eine Ausspülung der IL bis auf 7 % Restanteil nach drei Filtrationsschritten mit der Membran Desal DVA 00 (Osmonics) erreicht werden. Bromphenolblau wurde dabei mit 99 % nahezu quantitativ zurückgehalten.

Der Einsatz von ILs zur Katalysatorstabilisierung und Verbesserung der Enantioselektivität ist ein weiterer möglicher Anwendungsbereich [WONG et al., 2006]. Wong et al. zeigten, dass

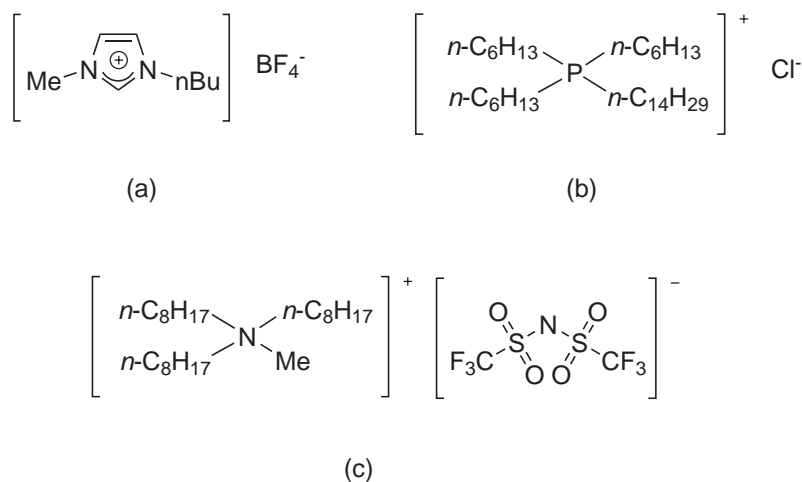


Abbildung 3.21: Strukturen einiger eingesetzter ILs: (a) [BMIM][BF₄]; (b) Cyphos IL 101; (c) [MOct₃N][NTf₂]

der Einsatz der IL Cyphos 101 sich positiv auf die Aktivität eines Ru-BINAP Katalysators für die asymmetrische Hydrierung auswirkt. Als Modellreaktion wurde die Hydrierung von Dimethylitaconat zu Dimethylsuccinat in MeOH mit 10 % IL gewählt. Im Anschluss an die Reaktion versuchten sie, den Katalysator und die IL gleichzeitig mittels ONF zu rezyklieren, während das Produkt über den Permeatstrom abgetrennt wird. Mit der Membran Starmem 122 wurden gute Rückhalte von 95 % für die IL und 99 % für den Katalysator erhalten. Nach erneuter Zugabe an Substrat konnte die Reaktion ohne wiederholte Zugabe der IL noch einmal durchgeführt werden. Ein Schema dieses Prozesses ist in Abbildung 3.22 zu sehen.

Auch in jüngster Zeit gibt es neue Ergebnisse für die Abtrennung und Rückgewinnung von ILs aus IL/Lösungsmittelgemischen und von verschiedenen Reaktionsprodukten bzw. Naturstoffen mittels OSN-Membranen [ABELS et al., 2012, VAN DOORSLAER et al., 2010]. Van Doorslaer et al. untersuchten die Oxidation von Acetalen und die Spaltung von Methyloleat durch Ozonolyse. Durch den Zusatz verschiedener ILs konnte die Selektivität und somit die Ausbeute an gewünschten Produkten wesentlich gesteigert werden. Mit Hilfe der Membran DuraMem 200 gelang ihnen die Abtrennung der IL [MOct₃N][NTf₂] mit guter Rückhalterate von 96 %. Die Reaktionsprodukte konnten wie beim vorherigen Beispiel aus dem Permeat erhalten werden.

Es zeigt sich anhand der genannten Beispiele, dass die OSN ein gutes Potential zur Behandlung von Lösungen mit ionischen Flüssigkeiten besitzt. Sie ermöglicht einerseits die Auswaschung der ILs über eine Diafiltration, andererseits aber auch die Rückhaltung und Aufkon-

zentration.

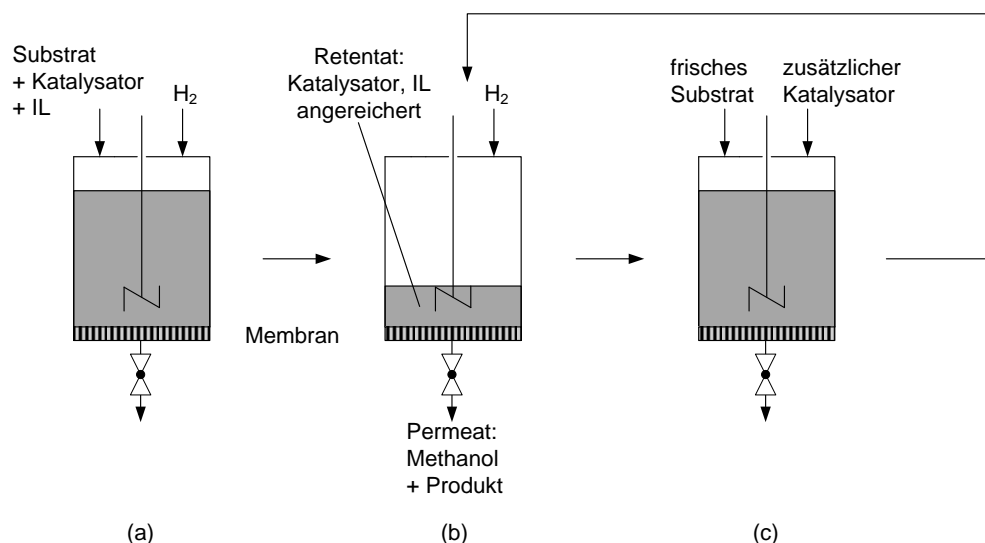


Abbildung 3.22: Schema der IL- und Katalysatorrekyclingung [WONG et al., 2006]: (a) 1. Reaktionszyklus; (b) Filtration; (c) Auffüllen/ erneuter Reaktionszyklus

3.4.2 Abtrennung & Rezyklierung von homogenen Katalysatoren

Die homogene Katalyse stellt eine bedeutende Methode in vielen Bereichen der chemischen Synthese dar. Durch die häufige Verwendung von Übergangsmetallen wie Pt, Pd, Rh, Ru als aktive Zentren oder den Einsatz von synthetisch aufwändigen Katalysatorsystemen ist eine effiziente Katalysatorrekyclingung für einen kosteneffizienten Prozess unverzichtbar. Im Gegensatz zur heterogenen Katalyse, wo der Katalysator in fester Form einfach abtrennbar ist, liegt der Katalysator bei der homogenen Katalyse zusammen mit den Reaktanden gelöst im Reaktionsmedium vor, was eine Abtrennung häufig erschwert. Für die Rezyklierung der Katalysatoren haben sich vier generelle Strategien, die thermische und chemische Aufbereitung, die Immobilisierung, der Einsatz von Mehrphasensystemen und die Membrantechnik etabliert [BEHR und FÄNGEWISCH, 2001].

Die thermische und chemische Aufbereitung umfasst im Wesentlichen die destillative Trennung von Katalysator und Reaktionsprodukten, wobei in der Regel die flüchtigen Produkte abdestilliert und der Katalysator zurückbehalten wird. Dieses Verfahren ist im Allgemeinen verfahrenstechnisch einfach zu realisieren, stellt aber hohe Anforderungen an die Stabilität

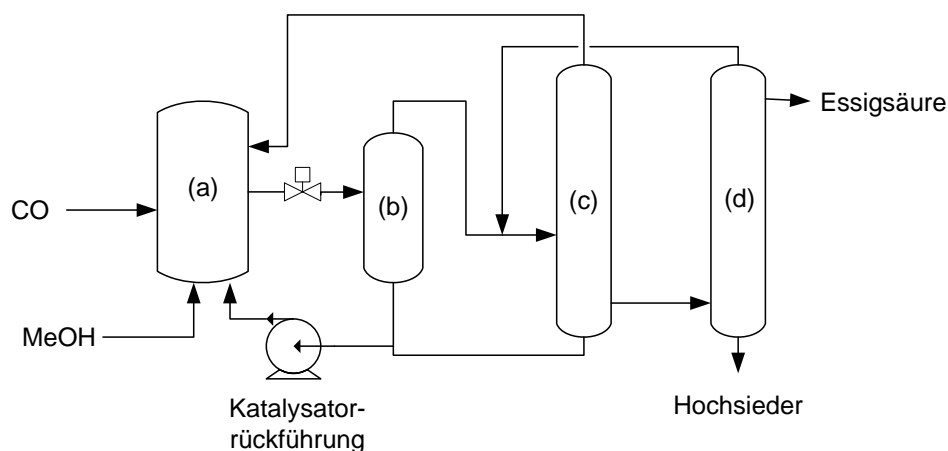


Abbildung 3.23: Vereinfachtes Prozessschema zur Essigsäureherstellung nach dem Cativa-Prozess: (a) Reaktor; (b) Verdampfer; (c) Trocknung; (d) Destillation [SUNLEY und WATSON, 2000]

der Katalysatoren. Besondere Risiken liegen dabei in dem möglichen Ausfällen des Katalysators oder der Clusterbildung des Metalls.

Ein erfolgreiches, industrielles Beispiel ist der Cativa-Prozess, eine Weiterentwicklung des Monsanto-Prozesses, zur Herstellung von Essigsäure durch katalytische Carbonylierung von Methanol mit Iridiumkatalysatoren [SUNLEY und WATSON, 2000]. Ein vereinfachtes Prozessschema ist in Abbildung 3.23 zu sehen. Kohlenmonoxid wird dabei zunächst im Reaktor mit Methanol unter Druck zur Reaktion gebracht. Die gebildete Essigsäure wird im Anschluss im Verdampfer abdestilliert und der Katalysator, welcher dabei zurückbleibt, wird in den Reaktor zurückgeführt. Im Falle der Essigsäure folgt noch eine Trocknung und Destillation, wonach sie als aufgereinigtes Produkt erhalten wird.

Die zweite Möglichkeit, die Immobilisierung, beschreibt die Anbindung des homogenen Katalysators an heterogene Supportstrukturen, womit die Abtrennung des Katalysators nach erfolgter Reaktion durch eine herkömmliche Filtration als Feststoff oder der Betrieb in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor ermöglicht wird [COLE-HAMILTON, 2003]. Als Support werden unterschiedliche organische Polymere wie Polystyrol und Polyethylen oder anorganische Materialien, z. B. Zeolithe, eingesetzt. Der größte Nachteil der Immobilisierung besteht in der Auswaschung der Metallspezies aus der Supportstruktur. Dieses sogenannte „Leaching“ verhindert momentan noch den großtechnischen Einsatz dieser Methode [COLLIS und HORVATH, 2011].

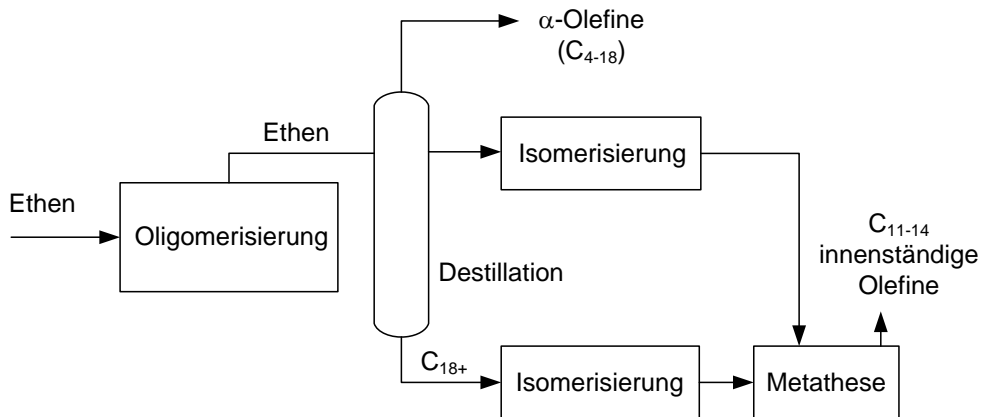


Abbildung 3.24: Vereinfachtes Prozessschema des SHOP-Prozesses [KEIM, 1984]

Die Durchführung der Reaktion in einem Mehrphasensystem bzw. die Entstehung eines Mehrphasensystems während der Reaktion, bei der in einer Phase der Katalysator und in der anderen Phase die Produkte vorliegen, die im Anschluss durch Phasentrennung voneinander getrennt werden, stellt einen dritten Ansatz dar [KEIM, 1984]. Seine großtechnische Umsetzung findet dieses Trennprinzip zum Beispiel im Shell Higher Olefin Prozess (SHOP), dessen vereinfachtes Fließbild in Abbildung 3.24 wiedergegeben ist. Beim dreistufigen SHOP-Prozess wird in der ersten Stufe Ethen zu geradzahligen α -Olefinen oligomerisiert. Im Anschluss wird ein Teil der C₄₋₈ und alle C₁₀₋₁₈ Olefine destillativ vom Rest der Olefine als verkaufsfähiges Produkt abgetrennt. Der andere Teil wird in einem zweiten katalytischen Schritt zu innenständigen Olefinen isomerisiert und in einem dritten Schritt der Metathese unterworfen. Als Zielprodukt werden hier C₁₁₋₁₄ Olefine erhalten. Alle Nebenprodukte passieren die letzten beiden Prozessschritte so lange, bis die gewünschten Kettenlängen erhalten werden.

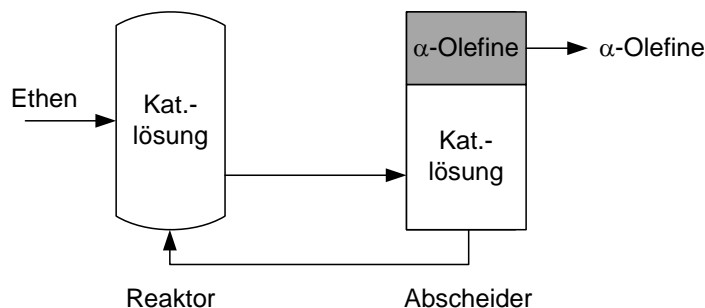


Abbildung 3.25: Katalysatorrekycling bei der Oligomerisierung im SHOP-Prozess [KEIM, 1984]

Die Rezyklierung eines homogenen Katalysators über Phasentrennung kommt im ersten

Schritt, der Oligomerisierung, zum Einsatz. Der Katalysator, ein Nickel-Phosphin-Komplex, wird dazu in einem polaren Lösungsmittel im Reaktor vorgelegt und das Ethen eingeleitet. Die gebildeten α -Olefine sind mit diesem Lösungsmittel nicht mischbar und bilden eine zweite Phase, welche im Abscheider abgetrennt wird. Die katalysatorhaltige Unterphase wird in den Reaktor zurückgeführt, schematisch dargestellt in Abbildung 3.25. Ein weiteres Beispiel stellt der Einsatz von wasserlöslichen Rhodium-Ligandkomplexen zur Hydroformylierung im Rhône-Poulenc/Ruhrchemie Prozess dar [CORNILS, 1998]. Die gebildeten wasserunlöslichen Aldehyde können im Anschluss an die Reaktion ebenfalls durch Phasentrennung erhalten und der Katalysator in der Wasserphase rezykliert werden.

Eine vierte Möglichkeit bietet, wie bereits erwähnt, der Einsatz von Membranverfahren. Die Schwierigkeit liegt häufig darin, Membranen mit scharfen Trenngrenzen zu entwickeln, so dass der Katalysator möglichst quantitativ zurückgewonnen wird, das Produkt oder ein Nebenprodukt hingegen die Membran ungehindert durchqueren kann. Einen besonders hohen Stellenwert nimmt dabei die Rückhaltung des Katalysators ein. Abbildung 3.26 zeigt die berechneten Ausspülkurven für unterschiedliche Rückhalte.

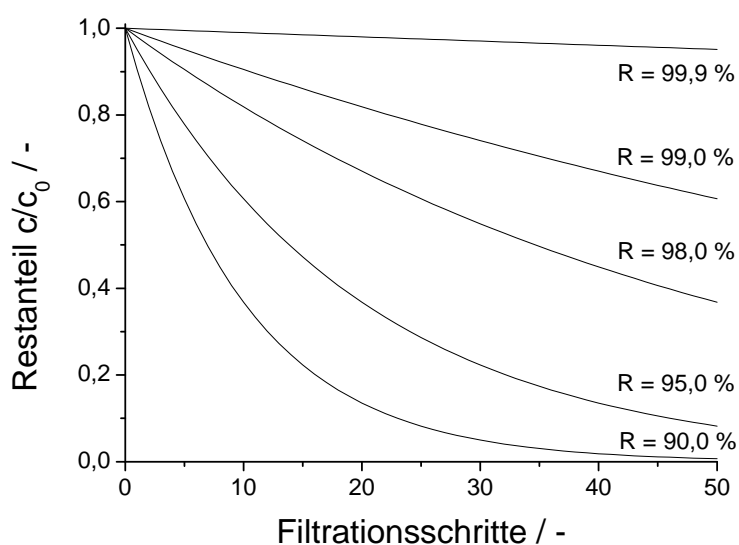


Abbildung 3.26: Ausspülkurven für Katalysatoren bei unterschiedlichen Rückhalten

Anhand des exponentiellen Verlaufs des Restanteils an Katalysator, definiert als die Momentankonzentration c geteilt durch die Startkonzentration c_0 , aufgetragen gegen die Anzahl an Filtrationsschritten, zeigt sich, dass für Rückhalte $\leq 98\%$ eine schnelle Ausspülung des

Katalysators erfolgt. Erst bei Retentionen >99 % lässt sich auch bei höherer Zyklenanzahl eine effektive Rückgewinnung feststellen. Eine Strategie zur Erhöhung des Rückhaltes ist die Anbindung von Katalysatoren an lösliche Supportstrukturen zur Erhöhung des Molekulargewichtes [JANSSEN et al., 2010a]. Gute Ergebnisse wurden dabei z. B. durch den Einsatz von löslichen Polymeren [DATTA et al., 2003] oder Dendrimeren [BRINKMANN et al., 1999] erhalten. Des Weiteren werden Membranen mit einer guten Langzeitstabilität unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen benötigt.

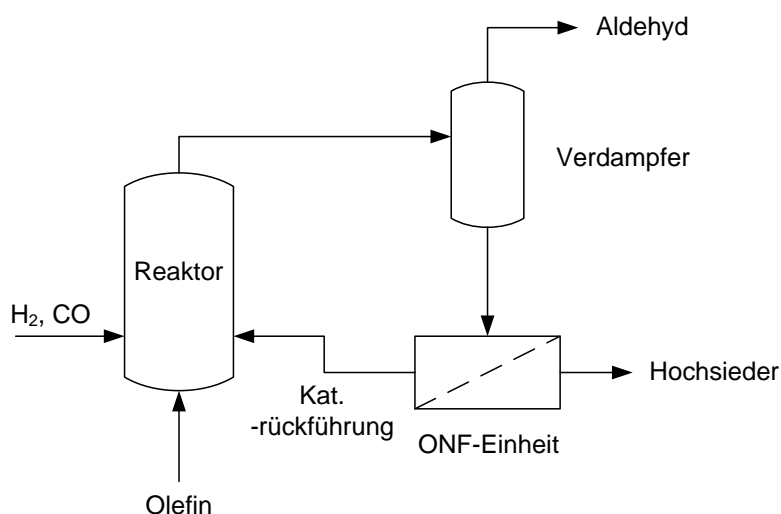


Abbildung 3.27: ONF zur Katalysatorrecycling in der Hydroformylierung [EVONIK, 2010]

2009 veröffentlichte Evonik Ergebnisse eines Versuchs im Technikumsmaßstab, bei dem die ONF in einem homogen-katalysierten Prozess erfolgreich eingesetzt wurde [EVONIK, 2010]. Untersucht wurde dabei die rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Olefinen und Synthesegas zu Aldehyden. Im ursprünglichen Prozess erfolgte die Abtrennung von langkettigen Aldehyden im Hochvakuum, was zu einer Schädigung des Katalysators durch hohe Temperaturen, einhergehend mit zunehmender Verclustering führte. Durch den Einsatz der ONF kann die Abtrennung dieser Hochsieder bei deutlich geringeren Temperaturen erfolgen und der Katalysator mit unveränderter Aktivität und exzellenten Rückhalten von >99 % zurückgeführt werden. Ein Schema des optimierten Prozesses ist in Abbildung 3.27 dargestellt.

Auch für viele andere wichtige organische Synthesemethoden bietet die ONF vielversprechende Ansätze zur Katalysatorrecycling, stellvertretend seien die Metathese von Olefinen oder der Einsatz in verschiedenen Kupplungsreaktionen wie HECK-, SONOGASHIRA- oder SUZUKI-Reaktion genannt [SCHOEPS et al., 2009, DATTA et al., 2003].

3.4.3 Nanofiltration zur Abtrennung von Organokatalysatoren

Im Gegensatz zu den vielfältigen Anwendungen für Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen gibt es bisher nur wenige Beispiele für die Anwendung der ONF im Bereich der Organokatalyse [JANSSEN et al., 2011]. Eine effiziente Katalysatorabtrennung bzw. -recycling ist allerdings gerade hier durch den Einsatz substöchiometrischer Mengen an Katalysator zwischen 1-20 mol% für die Prozessentwicklung unverzichtbar [WÖLTINGER et al., 2005]. Eines der ersten Beispiele beschreibt die Recyclierung von Oxazaborolidinen als Katalysator für die enantioselektive Reduktion von Ketonen [GIFFELS et al., 1998]. Giffels et al. konnten durch die Kopplung des Katalysators an lösliche Polystyrol-Einheiten die Molmasse auf 13800 g/mol erweitern und somit den Katalysator durch eine ONF-Membran zurückhalten. Ein Schema einer untersuchten Beispielreaktion und die Struktur eines eingesetzten Katalysators sind in Abbildung 3.28 zu sehen.

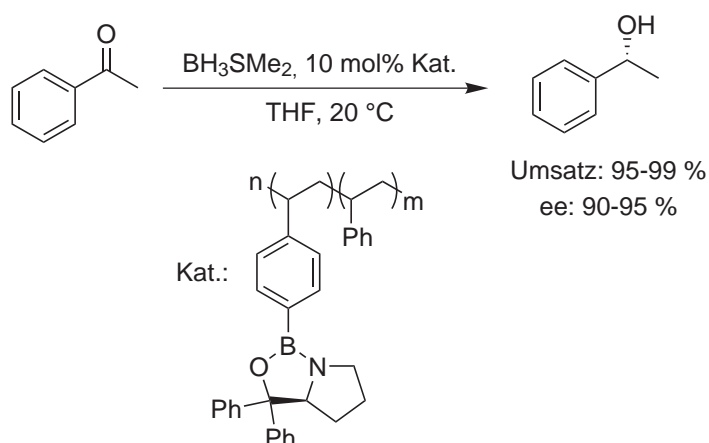


Abbildung 3.28: Enantioselektive Reduktion von Ketonen mit polymergebundenem Oxazaborolidin-katalysator [GIFFELS et al., 1998]

Dabei wurde Acetophenon enantioselektiv mit 10 mol% an Katalysator und Borandimethylsulfid zum entsprechenden *R*-1-Phenylethanol mit einem Umsatz von bis zu 99 % und einem ee von >90 % reduziert. Durch den erneuten Einsatz des Katalysators konnte die katalytische Produktivität (Turnover Number, TON) des Katalysators auf 560 erhöht werden, was einer effektiven Katalysatorkonzentration von 0,18 mol% entspricht. Die Zyklenanzahl ist limitiert durch eine langsam fortschreitende Desaktivierung sowie die bereits erwähnte Ausspülung des Katalysators.

Ein zweites Beispiel ist die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Anhydriden im Mem-

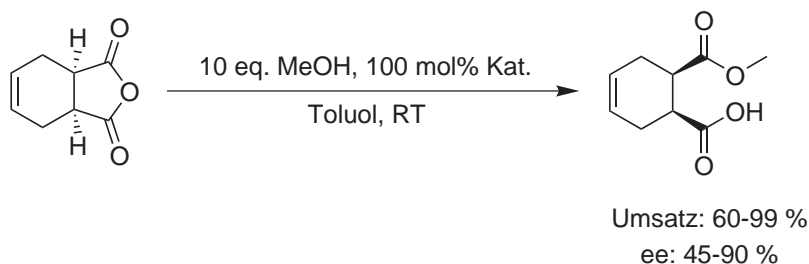


Abbildung 3.29: Asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Anhydriden [WÖLTINGER et al., 2002]

branreaktor [WÖLTINGER et al., 2002]. Wöltinger et al. untersuchten den Einsatz des polymergebundenen, chinidinbasierten Katalysators (DHQD)₂(AQN) in einem kontinuierlichen Prozess. Durch den Einsatz des Katalysators mit einer Konzentration von 100 mol% und 10 Äquivalenten an Methanol konnte zunächst ein ee von 90 % erreicht werden. Ein Schema der Reaktion ist in Abbildung 3.29 und die Struktur des Katalysators in Abbildung 3.30 zu sehen. Die Anbindung des Katalysators an einen Polymersupport führte zu einer verminderten katalytischen Aktivität. Die Zeit bis zum vollständigen Umsatz mit dem polymergebundenen (DHQD)₂(AQN) verlängerte sich auf 1 h im Vergleich zu 15 min für den ungebundenen Katalysator unter gleichen Reaktionsbedingungen. Während des Prozesses kam es zu einem kontinuierlichen Abfall des ee-Wertes, bedingt durch eine zunehmende Komplexbildung des Katalysators mit der entstehenden Säure.

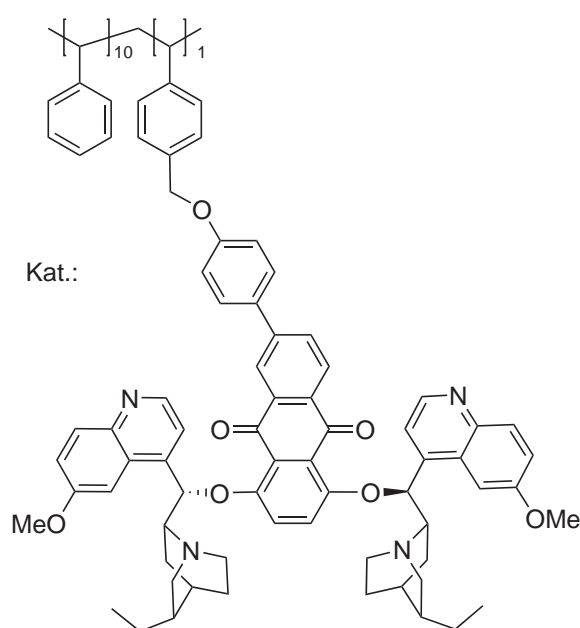


Abbildung 3.30: Katalysator für die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Anhydriden im Membranreaktor [WÖLTINGER et al., 2002]

4 Material & Methoden

4.1 Membranen

Für die Filtrationsversuche wurden vorrangig Flatsheet-Membranen der DuraMem[®]-Serie (DM), hergestellt von der Firma Evonik MET, eingesetzt. Die Membranen bestehen aus modifiziertem Polyimid P84 (PI) und sind laut Herstellerangaben stabil in zahlreichen organischen Lösungsmitteln, darunter Aceton, THF und verschiedene kurzkettige Alkohole, Ether und Ester [EVONIK, 2012]. Daneben ist auch eine Nutzung mit Mischungen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln möglich. Sie sind ausgelegt für Temperaturen bis zu 50 °C und Drücke bis zu 60 bar. Die Bezeichnung der in dieser Arbeit verwendeten Membranen setzt sich aus der Abkürzung DM und einer Zahl, als Angabe für die vom Hersteller ermittelte molekulmassebedingte Trenngrenze (molecular weight cut-off, MWCO), zusammen. Der MWCO wurde dabei durch die Filtration von in Aceton gelösten Styrololigomeren bestimmt und als 90 %iger Rückhalt durch Auftragung des Rückhalts gegen die Molmasse ermittelt. Einen Überblick über die Membranen gibt Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Herstellerangaben zu den verwendeten Membranen

Membran	MWCO /g/mol	P_{max} /bar	Batch
DM 150	150	60	M 169
DM 200	200	60	M 128, M 184A (T1)
DM 300	300	60	M 130, M 182 (T1)
DM 500	500	20	M 185A (T1)
GMT-oNF-2	dicht	35	2212-1

Die Bezeichnung (T1) geht auf eine vom Hersteller vorgenommene Spezialisierung der Membranen seit Entwicklung der DuraMem-Serie zurück und bezieht sich auf die Lösungsmittelstabilität. Bei den verwendeten Chargen M 169, M 128, M 130 handelt es sich um Membranen, die vor dieser Spezialisierung hergestellt und von Evonik für ein größeres Spektrum,

zusätzlich zu den bereits genannten Lösungsmitteln, darunter auch Dimethylformid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) und N-Methylpyrrolidon (NMP), freigegeben waren. Des Weiteren wurde die Membran GMT-oNF-2 der Firma GMT untersucht. Genaue Angaben über den Cut-off lagen für diese Membran nicht vor. Sie wird lediglich als „dichte“ Membran vom Hersteller beschrieben. Sie ist eine Kompositmembran bestehend aus Polyethylen, Polyacrylnitril und Polydimethylsiloxan.

4.2 Filtrationsanlagen

Zur Charakterisierung des Filtrationsprozesses wurden unterschiedliche Filtrationsmodule eingesetzt: zum einen Dead-End-Filtrationszellen mit unterschiedlichen Volumina und Membranflächen, bei denen die Membran senkrecht vom Medium angeströmt wird, zum anderen ein Flachmodul zur Untersuchung der Filtration unter Cross-Flow-Bedingungen, d. h. die Membran wird parallel angeströmt. Die beiden unterschiedlichen Möglichkeiten der Membrananströmung sind in Abbildung 4.1 dargestellt.

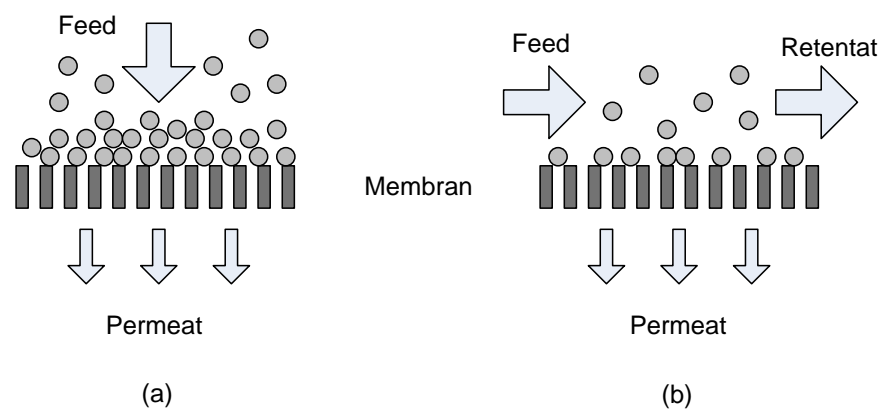


Abbildung 4.1: Möglichkeiten der Membrananströmung: (a) Dead-End-Filtration; (b) Cross-Flow-Filtration

Wie aus dem Schema bereits ersichtlich wird, tritt bei der Dead-End-Filtration eine hohe Tendenz zur Ausbildung von Konzentrationsgradienten von der Bulk-Phase hin zur Membranoberfläche, die sogenannte Konzentrationspolarisation, auf [RAUTENBACH und MELIN, 2007]. Ein verminderter Permeatfluss und die Ausbildung von Deckschichten sind die Folge. Ein wesentlicher Vorteil ist der geringe Energieverbrauch, da hier die gesamte Energie für die Druckerzeugung eingesetzt wird. Im Gegensatz dazu ist der Energieverbrauch bei einer Cross-Flow-Filtration wesentlich höher durch die zusätzlich erzeugte Strömung parallel zur Membranfläche, allerdings ist hier die Ausbildung von feedseitigen Konzentrationsgradienten stark vermindert.

4.2.1 Dead-End-Filtrationszelle

Für die Versuche zur Dead-End-Filtration wurden zwei unterschiedliche Zellen der Firma Berghof eingesetzt. Im Folgenden werden diese Zellen als BZ 200 bzw. 400 abgekürzt. Beide Zellen sind baugleich, sie unterscheiden sich lediglich durch das Volumen der Filtrationszelle von 200 beziehungsweise 400 ml. Durch ihre hohe Belastbarkeit bis zu Drücken von 100 bar und ihre Unempfindlichkeit gegenüber organischen Lösungsmitteln sind sie für viele Membrantests einsetzbar.

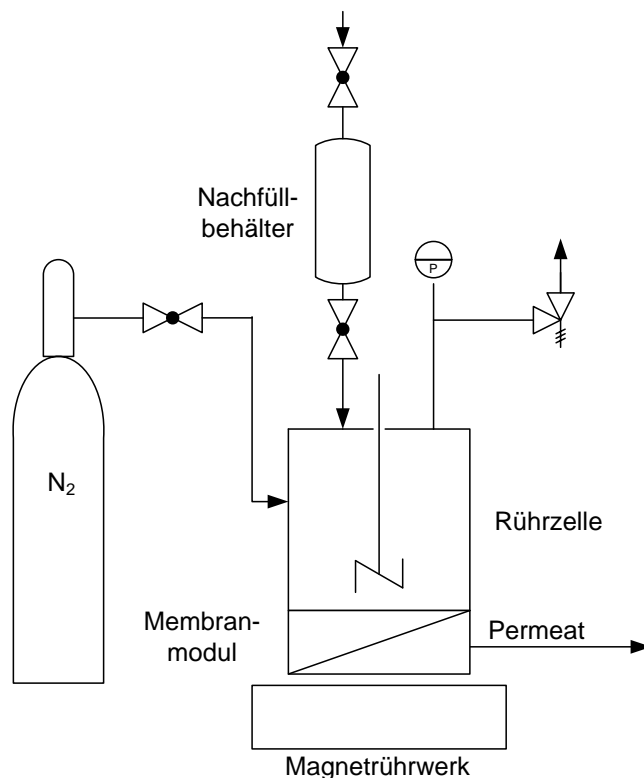


Abbildung 4.2: Fließbild der Berghof-Zellen

Die effektive Membranfläche, d.h. die Fläche der Membran, die für eine Trennung zur Verfügung steht, beträgt $35,4 \text{ cm}^2$. Die benötigte Membranfläche mit $44,2 \text{ cm}^2$ ist etwas größer, da die Abdichtung teilweise über die Membran selbst erfolgt. Zur Optimierung des Filtrationsprozesses besitzt die Filtrationsapparatur einen Nachfüllbehälter mit einem Volumen von 50 ml, der es erlaubt, über zwei Kugelhähne während der Filtration Lösungen nachzufüllen, ohne die Zelle zu belüften und den Filtrationsvorgang zu unterbrechen. Die Druckerzeugung wird bei dieser Zellenart über eine Stickstoffgasflasche mit angeschlossener Druckminderung

gewährleistet. Zusätzlich ist es möglich, über ein Magnetrührwerk einen Rührer in der Zelle zu betreiben, zur Verminderung der Ausbildung von Konzentrationsgradienten an der Membran während der Filtration. Das Fließbild ist in Abbildung 4.2 und einige Kennzahlen sind Tabelle 4.2 zu sehen.

Tabelle 4.2: Kennzahlen der Berghof-Zellen

Feedvolumen	200 bzw. 400 ml
Membranfläche	44,2 cm ²
effektive Membranfläche	35,4 cm ²
max. Betriebsdruck	100 bar

4.2.2 Cross-Flow-Flachmodul

Zur Untersuchung der Filtration unter Cross-Flow-Filtrationsbedingungen wurde ein Flachmodul, im Folgenden als FZ für Flachmodulzelle abgekürzt, eingesetzt. Die Abbildung 4.3 zeigt das Fließbild der Membrananlage zur Cross-Flow-Filtration. Das Feedvolumen ist unter Berücksichtigung des Totvolumens von 20 ml frei wählbar durch beliebigen Austausch des Feedbehälters. Dieser ist druckfrei, wodurch auch während der Filtration ein Nachfüllen problemlos möglich ist. Zur Verhinderung von Konzentrationsgradienten im Feedbehälter ist eine Durchmischung über einen Magnetrührer vorgesehen.

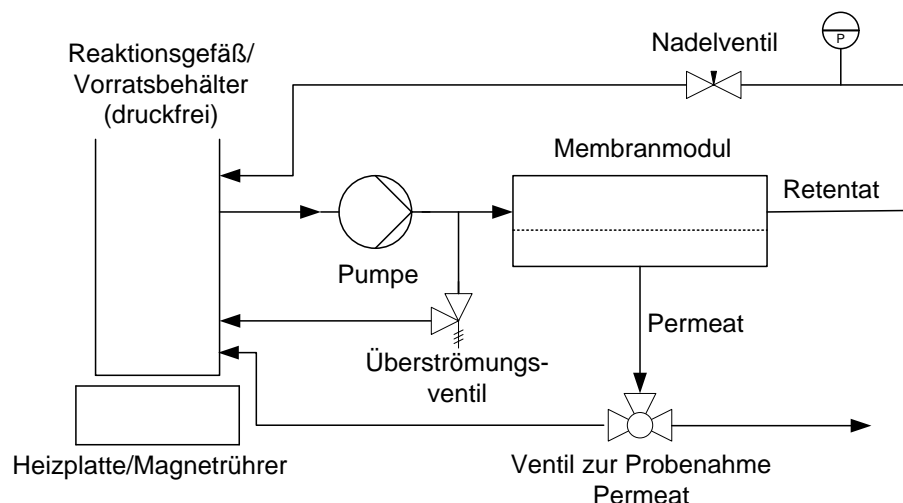


Abbildung 4.3: Fließbild der Cross-Flow-Zelle

Im Gegensatz zu den BZ erfolgt bei dieser Anlage die Druckerzeugung über eine HPLC-Pumpe mit präparativem Pumpenkopf. Es können somit Flussraten zwischen 1 und 100 ml/min realisiert werden, um eine turbulente Überströmung der Membran zu erreichen. Die Pumpe ist geeignet zur Druckerzeugung bis zu 100 bar, die Einstellung des Transmembrandruckes erfolgt über ein Nadelventil am Auslauf des Zellenmoduls.

Tabelle 4.3: Kennzahlen des Flachmoduls

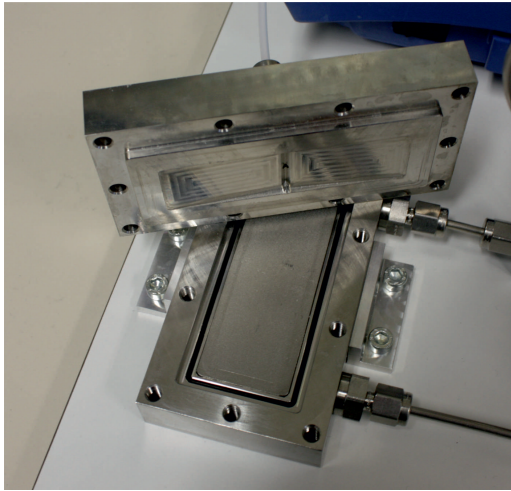
Feedvolumen	beliebig
Totvolumen	20 ml
Länge Feedkanal	77,2 mm
Breite Feedkanal	22,8 mm
Höhe Feedkanal	0,5 mm
Kanalquerschnittsfläche	11,4 mm ²
Membranfläche	25,5 cm ²
effektive Membranfläche	17,5 cm ²
max. Betriebsdruck	50 bar
Pumpenfluss	1-100 ml/min

Das Filtrationsmodul selbst wird waagrecht vom Feedstrom durch einen schmalen, rechteckigen Feedkanal unterhalb der Membran durchflossen. Zur Stabilisierung der Membran und zur Sammlung des Permeats am Ausgang des Zellendeckels wird die Membran durch eine Sintermetallplatte gestützt. Die einzelnen Bauteile des Membranmoduls sind in Abbildung 4.4 abgebildet. Die Membran mit einer Fläche von 25,5 cm² dient hier ebenfalls zur Abdichtung, weshalb sich eine reduzierte effektive Membranfläche von 17,5 cm² ergibt. Zur Absicherung des Moduls und der Verhinderung von Schäden an der Membran wurde ein Überströmungsventil eingesetzt und ein Öffnungsdruck von 50 bar festgelegt.

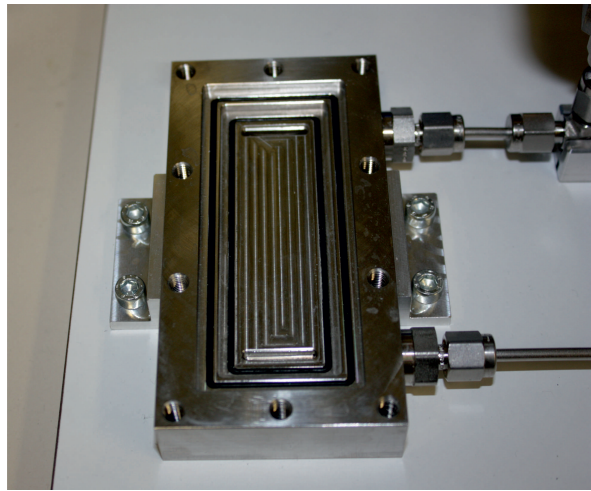
Zur Verwendung der Anlage mit möglichst vielen organischen Lösungsmitteln wurden alle Ventile mit Dichtungen aus beständigem Perfluorkautschuk (FFKM) beziehungsweise Teflon (PTFE) umgerüstet. In Tabelle 4.3 sind einige Kenngrößen angegeben.

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\eta} \quad (4.1)$$

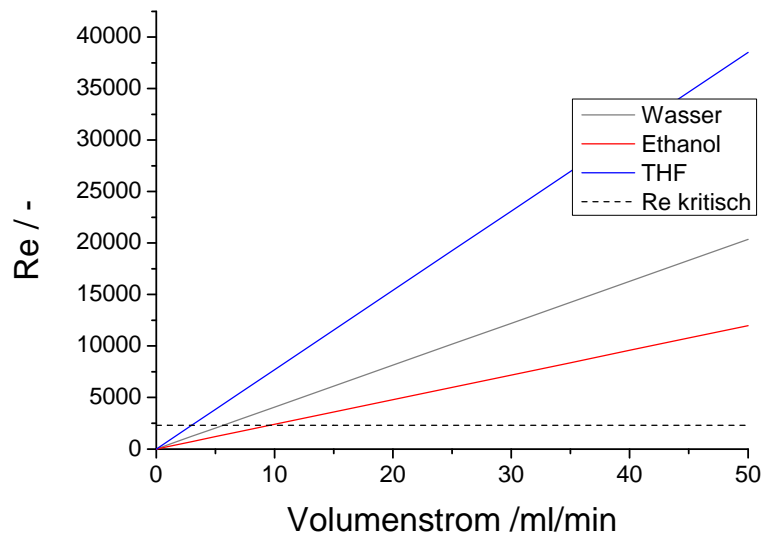
Um ein Fouling an der Membran durch Ablagerungen an der Membranoberfläche zu minimieren, wird eine turbulente Strömung im Modul angestrebt. Die Reynoldszahl Re gilt als guter Anhaltspunkt für die Charakterisierung von Strömung in Bezug auf ihr Turbulenzverhalten. Sie ergibt sich nach der Gleichung (4.1), wobei ρ der Dichte und η der dynamischen



(a) Zelle mit Oberteil und Sinterplatte



(b) Unterteil der Zelle

Abbildung 4.4: Membranmodul der Cross-Flow-Zelle**Abbildung 4.5:** Abhängigkeit der Reynoldszahl vom Volumenstrom für unterschiedliche Lösungsmittel

Viskosität des jeweiligen Lösungsmittels sowie v der Strömungsgeschwindigkeit und d der Länge des Feedkanals entspricht. In Abbildung 4.5 ist die Abhängigkeit der Reynoldszahl vom Volumenstrom für einige der eingesetzten Lösungsmittel aufgezeigt. Zusätzlich ist die kritische Reynoldszahl von 2300 als Übergang einer laminaren in eine turbulente Strömung

ingezeichnet. Durch die Dimensionierung des Feedkanals lässt sich schon bei Volumenströmen ab 10 ml/min eine turbulente Strömung erreichen.

Mit dieser Anlage sind unterschiedliche Betriebsmodi möglich. Zunächst wäre hier die Filtration mit vollständiger Rückführung zu nennen, dabei wird das Permeat und Retentat nach der Filtration direkt in den Feedbehälter zurückgeleitet und vermischt. Somit ist es möglich, durch gleichzeitige Probenahme vom Retentat und Permeat, die Retention und den Fluss zu untersuchen, ohne dass wesentliche Änderungen der Feedkonzentration auftreten. Dieser Modus ist ebenfalls ideal zur Konditionierung einer Membran bei gleichbleibender Feedzusammensetzung. Eine weitere Option ist die Diafiltration, zur Ausspülung beziehungsweise Aufreinigung einer Komponente. Hierbei wird das permeierte Volumen separat gesammelt und der Feedbehälter entweder kontinuierlich oder stufenweise durch neues Lösungsmittel aufgefüllt und die Filtration über mehrere Zyklen durchgeführt.

4.3 Membrankonditionierung

Zur Equilibrierung des Membranmaterials und zur Vermeidung von Schwankungen der Versuchsergebnisse wurde mit jeder Membran vor Versuchsbeginn eine Konditionierung durchgeführt. Zu Anfang wurde die entsprechende Filtrationsanlage mit dem zu verwendenden Lösungsmittel gespült. Die Membranen wurden vor dem jeweiligen Versuch auf die entsprechende Größe zugeschnitten und im trockenen Zustand in die Filtrationszelle eingelegt. Die GMT-oNF2-Membran wurde abweichend davon vor dem Filtrationsversuch für 24 h in THF gelagert und im feuchten Zustand in die Zelle eingesetzt. Laut Herstellerangaben [EVONIK, 2012] sind die Membranen der DM-Serie mit Polyethylenglycol (PEG) stabilisiert, um eine Versprödung des Materials während der Lagerung zu vermeiden. Das PEG musste vor der Verwendung der Membran für den eigentlichen Filtrationsprozess entfernt werden. Dies erfolgte durch die Spülung der Membran mit den vom Hersteller empfohlenen 40 l/m^2 (BZ: $142 \text{ ml}/35,4 \text{ cm}^2$, FZ: $102 \text{ ml}/17,5 \text{ cm}^2$) an reinem Lösungsmittel bei einem Druck von 30 bar (DM 500: 20 bar). Während der Konditionierung wurde in regelmäßigen Abständen der Permeatfluss kontrolliert. Nach Beendigung des Filtrationsversuches wurden die Membranen mit reinem Lösungsmittel gespült und im entsprechenden Lösungsmittel gelagert. Vor dem erneuten Einsatz wurde wieder eine Konditionierung mit dem Lösungsmittel vorgenommen.

4.4 Katalysatorsynthese

Alle Arbeiten mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Systemen wurden unter Standard-Schlenk-Bedingungen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Alle benötigten Chemikalien und Startmaterialien wurden von kommerziellen Händlern erworben und, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung für die entsprechenden Synthesen eingesetzt. Zur Strukturaufklärung der erhaltenen Verbindungen wurden ^1H NMR- und ^{13}C NMR- sowie DEPT-Spektren der unterschiedlichen Substanzen durch die Abteilung NMR-Service des Instituts für Chemie aufgenommen. Dafür standen unterschiedliche NMR-Geräte zur Verfügung: das Bruker AVANCE 200 II sowie das Bruker AVANCE 300 III. Des Weiteren wurden Massenspektren zur Identifikation herangezogen. Die Aufnahme erfolgte durch die Zentralanalytik des Leibniz-Instituts für Katalysatorforschung an einem 6210 Time-of-Flight LC/MS (Agilent) Gerät. Für einige Verbindungen wurde zusätzlich eine Elementaranalyse zur Ermittlung der Anteile an C, H, N mit einem Thermoquest Flash EA 1112 durchgeführt. Für die Produktcharakterisierung wurden außerdem Schmelzpunkte einiger Verbindungen mit einem Polarisationsmikroskop des Typs Laborlux 12 Pol-S der Firma Leitz in Verbindung mit einem Heiztisch des Typs FP 90 von Mettler ermittelt. Die durchgeführten Arbeitsschritte und die erhaltenen strukturanalytischen Daten sind detailliert im Anhang wiedergegeben.

4.5 Katalysatorscreening

Zur Bestimmung der katalytischen Aktivität neuer Katalysatorderivate oder Systemvarianten wurden Katalysatorscreenings für die beiden Reaktionssysteme durchgeführt. Die Abläufe der Screenings in dieser Arbeit basierten im Wesentlichen auf den Arbeiten von Li und Mitarbeitern [Li et al., 2004, Li et al., 2006]. Eine Übersicht über die Standardbedingungen gibt Tabelle 4.4. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Reaktionsansätze mit der Plug-of-Silica-Technik aufgearbeitet. Dies diente zum einen zur Entfernung unlöslicher Bestandteile aus der Probe, zum anderen zur Entfernung des Katalysators. Dazu wurde die jeweilige Lösung durch eine dünne Schicht aus Silicagel in einer Pasteurpipette filtriert und das Silicagel im Anschluss mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Anschluss bei einer Temperatur von 50 °C im Heizblock unter Argon eingedampft. Der Rückstand wurde in Isopropanol aufgenommen und für die jeweilige Analytik entsprechend verdünnt. Bei dem gelegentlichen Auftreten unlöslicher Katalysatorbestandteile wurde die Lösung vor der Verdünnung zentrifugiert und der Überstand für die entsprechende Verdünnung eingesetzt.

Tabelle 4.4: Screeningbedingungen

Reaktion	MICHAEL-Addition	HENRY-Reaktion
Lösungsmittel	THF	THF, CH ₂ Cl ₂
V _{LM}	0,2 ml	0,5 ml
Edukt A	<i>trans</i> - β -Nitrostyrol	Ethylpyruvat
n _A	0,2 mmol	0,5 mmol
c _A	1 mol/l	1 mol/l
Edukt B	Dimethylmalonat	Nitromethan
n _B	0,6 mmol (3 eq.) ^a	5 mmol (10 eq.) ^a
c _B	3 mol/l	10 mol/l
n _{Kat}	10 mol% ^a	5 mol% ^a
c _{Kat}	0,1 mol/l	0,05 mol/l
Reaktionszeit	36 h	12 h
T _{Reak}	-18 °C, 20 °C ^b	-18 °C, 20 °C ^b

^a bezogen auf Edukt A

^b Raumtemperatur

4.6 Analytische Methoden

4.6.1 Flussbestimmung

Der Fluss durch die Membran ist ein wichtiger Indikator für die Leistungsfähigkeit eines Membranverfahrens. Während der Konditionierung und über die gesamte Filtrationsdauer hinweg wurde der Permeatfluss verfolgt. Die Flussbestimmung erfolgte dabei volumetrisch durch die Messung des Permeatvolumens V_P pro Zeiteinheit t . Nach Gleichung (4.2) ergibt sich der Fluss J_V durch die Membran, wobei A_{eff} die effektive Membranfläche darstellt.

$$J_V = \frac{V_P}{A_{\text{eff}} \cdot t} \quad (4.2)$$

Zur besseren Vergleichbarkeit unterschiedlicher Membranen wurde an einigen Stellen der drucknormalisierte Permeatfluss Q herangezogen. Er ergibt sich nach Gleichung (4.3) aus der Division der Gleichung (4.2) für den Fluss durch den Druck p , bei welchem der jeweilige Fluss resultiert.

$$Q = \frac{V_P}{A_{\text{eff}} \cdot t \cdot p} \quad (4.3)$$

4.6.2 Permittivitätsbestimmung

Zur Charakterisierung der eingesetzten Lösungsmittel wurde die Permittivität (Dielektrizitätskonstante) als Größe zur Abschätzung der Polarität herangezogen. Für MTBE wurde die Messung der relativen Permittivität durchgeführt, da dieser Wert in der gängigen Literatur nicht verfügbar war. Die Bestimmung wurde mit einem Brookhaven BI-870 bei einer Temperatur von 25 °C durchgeführt und zweifach wiederholt. Für die absolute Genauigkeit des Geräts ist vom Hersteller ein Fehler von $\pm 2 \%$ angegeben. Die Temperierung der Probe erfolgte über einen Kryostaten der Firma Huber.

4.6.3 Retentionsbestimmung

Der Rückhalt R stellt eine weitere wichtige Größe zur Charakterisierung von Membranprozessen dar. Er ist allgemein definiert nach der Gleichung (4.4) wobei c_P die Konzentration der jeweiligen Komponente im Permeat und c_R die Konzentration der Komponente im Retentat darstellt. Alternativ lassen sich aber auch beliebige andere konzentrationsanaloge Größen wie

etwa die Absorption oder die Leitfähigkeit in die Gleichung einsetzen.

$$R = 1 - \frac{c_P}{c_R} \quad (4.4)$$

Im Laufe dieser Arbeit wurden verschiedene Methoden, je nach Analyt, zur Retentionsbestimmung angewandt. Für die Messung der Katalysatorrückhalte erwies sich die UV/Vis-Spektroskopie als geeignete Methode. Bedingt durch das konjugierte Ringsystem des Chinolins mit unterschiedlichen Substituenten als Bestandteil der chininbasierten Katalysatoren ergeben sich gut auswertbare Absorptionsbanden im Bereich von 335 bis 370 nm [BEYER et al., 2004]. Durch die Absorptionsmessung im nahen UV-Bereich war außerdem die Quantifizierung der Katalysatoren neben den Reaktionspartnern und Produkten der untersuchten MICHAEL-Addition bzw. HENRY-Reaktion möglich, da diese keine spezifische Absorption in diesen Bereichen aufzeigen. Die Auswertung der UV/Vis-Spektroskopie erfolgte aufgrund des LAMBERT-BEERSchen Gesetzes, wiedergegeben in Gleichung (4.5), wobei ϵ_λ der dekadische, molare Extinktionskoeffizient bei der entsprechenden Wellenlänge λ , c die Konzentration des Analyten und d die Schichtdicke des durchstrahlten Körpers darstellt. Für die Abhängigkeit von der Konzentration ergibt sich ein linearer Zusammenhang.

$$E = \epsilon_\lambda \cdot c \cdot d \quad (4.5)$$

Für gut auswertbare Spektren wurden die Proben der Filtrations- bzw. Reaktionslösungen im Argonstrom bei einer Temperatur von 50 °C eingedampft und in 0,1 M wässriger HCl bzw. Methanol aufgenommen, entsprechend verdünnt und in Quarzküvetten oder UV-geeigneten Kunststoffküvetten bei einer konstanten Temperatur von 25 °C vermessen. Die Vermessung der Proben erfolgte dabei mit den Geräten Specord 200 und Specord 50 des Herstellers Analytik Jena. Die Temperierung der Proben wurde durch einen Kryostaten des Typs CC3 der Firma Huber gewährleistet. Die Bestimmung der Retentionen der Reaktionsprodukte aus HENRY-Reaktion und MICHAEL-Addition erfolgte über HPLC-Messungen mit Säulen mit chiraler stationärer Phase. Die Bestimmung der jeweiligen Konzentrationen wurde dabei analog zur Bestimmung der Ausbeute im nächsten Abschnitt vorgenommen.

4.6.4 Ausbeute- und ee-Bestimmung

Zur Bewertung der Aktivität und Enantioselektivität eines Katalysators sind die Ausbeute und der Enantiomerenüberschuss (ee) wichtige Kenngrößen. Im Rahmen dieser Arbeit

wurden die Ausbeute und der ee bei den Katalysatorscreenings über eine HPLC-Anlage der Firma Knauer bestimmt. Die Auftrennung der Racemate erfolgte über Trennsäulen mit chiraler stationärer Phase von Phenomenex. Bei dem Produkt der HENRY-Reaktion (2-Hydroxy-2-methyl-3-nitro-propionsäureethylester (9)) konnte eine Trennung mit der Säule Lux Amylose-2 auf Basis von Amylose-tris(5-chloro-2-methylphenylcarbamat) als Säulenmaterial erreicht werden. Für das Produkt der MICHAEL-Addition (2-Carbomethoxy-4-nitro-3-phenylbuttersäuremethylester (8)) wurde die Säule Lux Cellulose-1 mit Cellulose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamat) als funktionelle Gruppe verwendet. In Abbildung 4.6 ist die Struktur des jeweiligen Materials abgebildet.

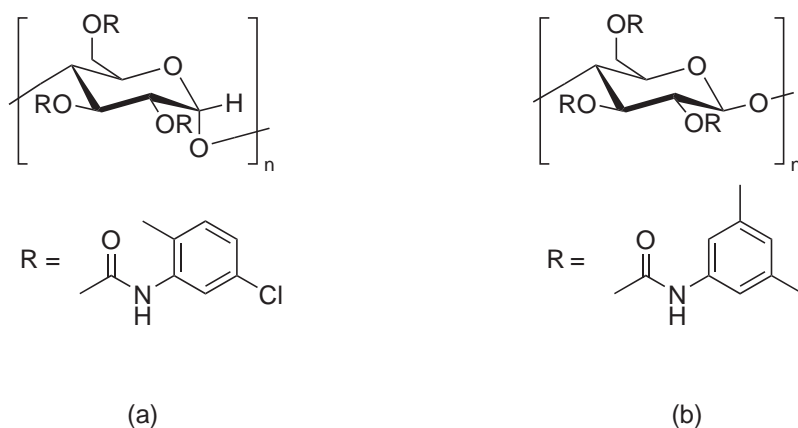


Abbildung 4.6: Funktionelle Gruppen der chiralen stationären Phasen: (a) Amylose-tris(5-chloro-2-methylphenylcarbamat); (b) Cellulose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)

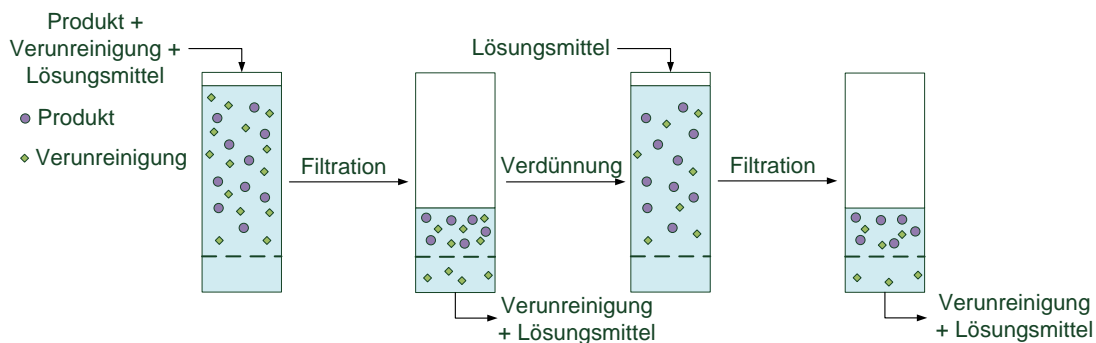
Als Eluenten wurden dabei verschiedene Mischungen von Isopropanol und *n*-Hexan verwendet. Ein UV-Vis-Spektrometer diente als Detektor. Zur Methodenentwicklung wurden die entsprechenden Racemate durch literaturbekannte, basenkatalysierte Reaktionen hergestellt und mit unterschiedlichen Flusseinstellungen und Eluentenzusammensetzungen vermessen. Nachträglich wurde eine Optimierung der Trennmethode zur Minimierung des Eluentverbrauchs und der Analysenzeit vorgenommen. Die Kalibrierung für die Bestimmung der Probenkonzentrationen erfolgte über entsprechende Verdünnungsreihen und wurde in regelmäßigen zeitlichen Abständen wiederholt. Die entsprechenden Peakflächen wurden hierbei gegen die Konzentration aufgetragen. Zur Vermeidung von Messunsicherheiten wurden die Versuche mindestens zweifach durchgeführt, jede Probe dreimal vermessen und der entsprechende Mittelwert gebildet. Bei der Angabe der Ausbeute, bestimmt über HPLC-Messungen, handelt es sich nicht um eine isolierte Ausbeute. Sie ergibt sich nach Gleichung (4.6), wobei A die

Ausbeute, $c(\text{Produkt})$ die gemessene Konzentration des Produkts und $c_{\text{max}}(\text{Produkt bei 100 \% Umsatz})$ die maximal mögliche Konzentration des Produkts darstellt.

$$A(\text{HPLC}) = \frac{c(\text{Produkt})}{c_{\text{max}}(\text{Produkt bei 100 \% Umsatz})} \cdot 100\% \quad (4.6)$$

Die isolierten Ausbeuten für die chemischen Synthesen der Katalysatorderivate wurden anhand der erhaltenen Massen, im Anschluss an die Entfernung des Lösungsmittels und Trocknung im Vakuum, durch Wägung bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss ergibt sich nach Gleichung (4.7), wobei m_1 und m_2 die Massen der jeweiligen Enantiomere darstellen. Für die Ermittlung des ee-Wertes wurden die Peakflächen der unterschiedlichen Enantiomere als konzentrationsanaloge Größe durch die HPLC-Messung bestimmt und direkt in die Gleichung eingesetzt. Die absoluten Konfigurationen der einzelnen Enantiomere wurden nicht selbst bestimmt, sondern anhand von Literaturdaten ermittelt.

$$ee = \frac{|m_1 - m_2|}{m_1 + m_2} \quad (4.7)$$



4.8 Katalysatorabtrennung

Aufgrund des unterschiedlichen Rückhaltes des Katalysators BzCPN und der Produkte **8** und **9** des jeweiligen Reaktionssystems wurden Versuche zur Abtrennung des Produktes und Rezyklierung des Katalysators mit der Membran DM 200 (T1) durchgeführt. Der Screeningansatz für die jeweilige Reaktion wurde für die Abtrennungsversuche auf 50 ml Gesamtvolumen vergrößert, die Konzentration der Reaktanden auf die Hälfte abgesenkt. Die Ausgangsstoffe wurden bei einer Temperatur von 20 °C in THF gelöst und gerührt. Nach der jeweiligen Reaktionszeit wurde eine Probe entnommen und mittels HPLC der ee und die Ausbeute sowie über UV-Vis Messungen die exakte Konzentration des Katalysators in der Feedlösung bestimmt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung mit THF auf ein Gesamtvolumen von 200 ml verdünnt, um ein mögliches Ausfallen von Inhaltsstoffen während der Filtration zu vermeiden. Der Ansatz wurde in die Filtrationszelle überführt und die Filtration bei einem Druck von 30 bar bis zu einer Aufkonzentration des Feedvolumens auf 50 ml durchgeführt. Nach Beendigung der Filtration wurden Proben des Retentats und Permeats entnommen und analysiert. Für die Überprüfung der Aktivität des Katalysators nach dem Filtrationsschritt und die Durchführung weiterer Zyklen wurde die Menge an isoliertem Produkt durch frische Edukte ersetzt, erneut zur Reaktion gebracht und entsprechend filtriert.

Tabelle 4.5: Ansätze für die Rezyklierungsversuche

Reaktion	MICHAEL-Addition	HENRY-Reaktion
Reaktionsvolumen	50 ml	50 ml
Edukt A	<i>trans</i> - β -Nitrostyrol	Ethylpyruvat
c_A	0,5 mol/l	0,5 mol/l
Edukt B	Dimethylmalonat	Nitromethan
c_B	1,5 mol/l (3 eq.) ^a	5 mol/l (10 eq.) ^a
n_{Kat}	10 mol% ^a	10 mol% ^a
Reaktionszeit	36 h	12 h
T_{Reak}	20 °C ^b	20 °C ^b

^a bezogen auf Edukt A

^b Raumtemperatur

5 Ergebnisse

5.1 Überblick

Die Ergebnisse dieser Arbeiten lassen sich im Wesentlichen zwei Bereichen zuordnen. Auf der einen Seite wurden Fragestellungen zur ONF bearbeitet, andererseits zur Organokatalyse mit den zwei Reaktionssystemen, der MICHAEL-Addition und der HENRY-Reaktion. Der Schwerpunkt lag dabei deutlich auf der Seite der Filtration. Aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung der beiden Themengebiete, beispielsweise bei der Wahl des Lösungsmittels, der Temperatur oder der Katalysatorstruktur, wurde keine strenge Trennung im vorliegenden Ergebnisteil vorgenommen, sondern versucht, die Daten von beiden Gesichtspunkten aus zu betrachten. Zahlreiche Parameter haben einen Einfluss auf die Filtration mit Polymermembranen. Für den Einsatz der ONF in der Prozesstechnik sind im Wesentlichen zwei Größen von Bedeutung [RAUTENBACH und MELIN, 2007]. Zum einen der Fluss durch die Membran als Indikator der Leistungsfähigkeit, zum anderen die Trennschärfe einer Membran, d. h. der Rückhalt einer Komponente oder die Selektivität der Membran, zwischen verschiedenen Komponenten zu unterscheiden. Allerdings überwiegt hier, in Bezug auf die Wirtschaftlichkeit, die Bedeutung des Rückhalts bzw. der Membranselektivität, da ein niedriger Fluss einfach durch die Vergrößerung der Membranfläche ausgeglichen werden kann. In den folgenden Kapiteln werden die eingesetzten Membranen in Hinblick auf ihr Filtrationsverhalten in unterschiedlichen Medien sowie auf die Anwendbarkeit bei unterschiedlichen Trennaufgaben untersucht. Weitere wichtige Aspekte, wie die Herstellung und Charakterisierung von chininbasierten Organokatalysatoren, werden ebenfalls dargestellt.

5.2 Parameter I: Permeatfluss

Es ist bekannt, dass viele verschiedene Faktoren Einfluss auf die Flussentwicklung haben können. Rautenbach [RAUTENBACH und MELIN, 2007] drückt diese Zusammenhänge in einer einfachen Formel (5.1) aus:

$$\text{Fluss} = \frac{\text{Triebkraft}}{\text{Widerstand}} \quad (5.1)$$

Die Triebkraft kann bei der Nanofiltration leicht identifiziert werden. Sie ist der Druckgradient zwischen Feed- und Permeatseite der Membran. Der Widerstand ist aus mehreren Faktoren zusammengesetzt. Rautenbach nennt als typische Beispiele für Widerstände feed- und permeatseitige Druckverluste, die Konzentrationspolarisation an der Membranoberfläche oder Transportwiderstände der porösen Stützschrift. Als Konzentrationspolarisation wird hier die Anreicherung der zurückgehaltenen Komponente an der Membranoberfläche während der Filtration bezeichnet. Im Folgenden werden verschiedene Einflussgrößen für die eingesetzten Membrantypen untersucht und diskutiert.

5.2.1 Membraneinfluss

Der Aufbau der Membran und die Struktur des Membranmaterials sind entscheidend für die Permeabilität einer Membran gegenüber dem Lösungsmittel und den gelösten Verbindungen. Im Bereich der ONF werden vorwiegend zwei unterschiedliche Arten von Membranen eingesetzt [VANDEZANDE et al., 2008]: zum einen integral asymmetrische Membranen, zum anderen Kompositmembranen. Bei integral asymmetrischen Membranen geht die Trennschicht direkt ohne Phasengrenze in die Stützschrift über und besteht folglich aus dem gleichen Material. Kompositmembranen hingegen haben eine dünne Trennschicht aufgebracht auf eine Stützschrift, oft bestehend aus unterschiedlichen Materialien. Für die Membranen der DuraMem-Serie sowie für die GMT-oNF-2 existieren leider nur wenige zugängliche, herstellerseitige Daten über den Aufbau der Membranen. Die Aufnahme weiterer Daten ist in den meisten Fällen untersagt. Darvishmanesh et al. [DARVISHMANESH et al., 2011] untersuchten die Struktur der Membran DM 150 an ihrem Querschnitt mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie (REM). Für die Membran GMT-oNF-2 wurden von Szekely et al. [SZEKELY et al., 2011] Untersuchungen des Membranquerschnittes mittels REM durchgeführt. In Abbildung 5.1 sind die Ergebnisse aus der Literatur dargestellt.

Die Aufnahmen der Membran DM 150 zeigten eine dichte Struktur mit sehr ebener Oberflä-

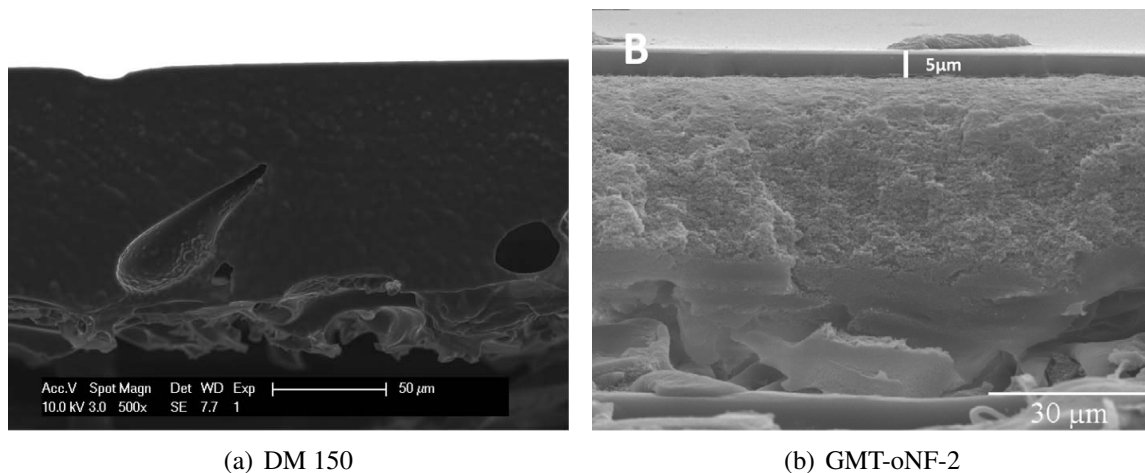


Abbildung 5.1: REM-Aufnahmen der jeweiligen Membranquerschnitte; (Bilder entnommen aus: [DARVISHMANESH et al., 2011] (DM 150); [SZEKELY et al., 2011] (GMT-oNF-2))

che auf der trennaktiven Seite. Die Dicke der Trennschicht beträgt im Mittel $90\text{ }\mu\text{m}$ bevor eine porösere Stützschicht beginnt. Bei der Membran GMT-oNF-2 zeigt sich ein anderer Aufbau. Die Dicke der aktiven Trennschicht mit $5\text{ }\mu\text{m}$ ist hier wesentlich geringer ausgeprägt und die Stützschicht zeigt eine klare Abgrenzung zur Trennschicht. Es wird deutlich, dass es sich bei der GMT-oNF-2 Membran um eine Kompositmembran mit unterschiedlichen Schichten handelt. Da bei der Membran DM 150 keine Schichtung erkennbar ist, liegt die Vermutung nahe, dass es sich um eine integral asymmetrische Membran aus einem Material handeln könnte. Die unterschiedlichen Strukturen spiegeln sich auch in den Permeatflüssen wider, die für die untersuchten Membranen erhalten wurden.

Um trotz unterschiedlicher mechanischer Belastbarkeit die Membranen miteinander vergleichen zu können, ist in Abbildung 5.2 der drucknormalisierte Permeatfluss für THF als Lösungsmittel dargestellt. Die Änderung des Permeatflusses mit steigender Trenngrenze für die Membranen DM 150, 200 und 300 zeigt den zu erwartenden Verlauf, mit Anstieg des MWCO von 150 bis zu 300 g/mol steigt der Fluss an. Die Membran DM 500 nimmt hier eine Sonderstellung ein. Trotz ihres hohen MWCO von 500 g/mol zeigt sie mit $0,75\text{ l}/(\text{m}^2\text{h bar})$ einen geringeren Fluss als die Membranen DM 200 und 300. Sereewatthanawut und Mitarbeiter [SREEWATTHANAWUT et al., 2011] erhielten ähnliche Ergebnisse für die Filtration mit Dimethylformamid als Lösungsmittel. Sie erklären das Verhalten mit möglichen Veränderungen an der Membranoberfläche während der Filtration. Sehr wahrscheinlich ist hier auch, dass diese Membran eine andere Struktur aufweist, woraus auch ihre, im Vergleich zu den anderen

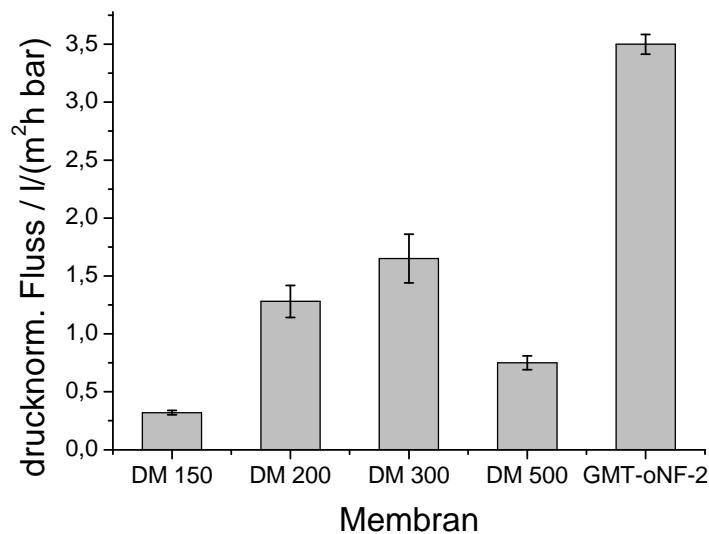


Abbildung 5.2: Drucknormalisierter Permeatfluss für unterschiedliche Membranen und THF als Lösungsmittel (Filtrationsbedingungen: BZ, 20 °C, 30 bar (DM 500: 20 bar, GMT-oNF-2: 10 bar), Rührer: 500 U/min)

Membranen der DM-Serie, geringe Druckbelastbarkeit resultiert.

Für die Membran GMT-oNF-2 wurde der höchste Fluss mit 3,5 l/(m²h bar) erhalten. Dieser Wert liegt in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Szekely et al. [SZEKELY et al., 2011]. Bei dieser Membran handelt es sich um eine Kompositmembran bestehend aus verschiedenen Werkstoffen. Anhand der Materialstrukturen wurde bereits deutlich, dass diese Membran eine sehr dünne Trennschicht besitzt, was einen guten Lösungsmittelfluss durch die Membran begünstigt.

Einen weiteren durch die Membran bedingten Einfluss stellen produktionsbedingte Schwankungen bei der Membranherstellung dar. In der Abbildung 5.3 sind die erhaltenen Permeatflüsse mit THF als Lösungsmittel der beiden unterschiedlichen Chargen, DM und DM (T1), der für diese Arbeit verwendeten Membranen dargestellt.

Für die Membranen DM 150 und DM 200 sind die Permeatflüsse der beiden Chargen nahezu gleich geblieben. Bei der Membran DM 300 hat sich allerdings der Fluss für THF durch die Membran um den Faktor 20 von 49,6 l/(m²h) auf 2,6 l/(m²h) verringert. Leider liegen auch in diesem Fall keine genaueren Daten des Herstellers zur Produktion beziehungsweise zur Qualitätskontrolle vor. Es zeigt sich, dass die Überprüfungen der Membranqualität und Leis-

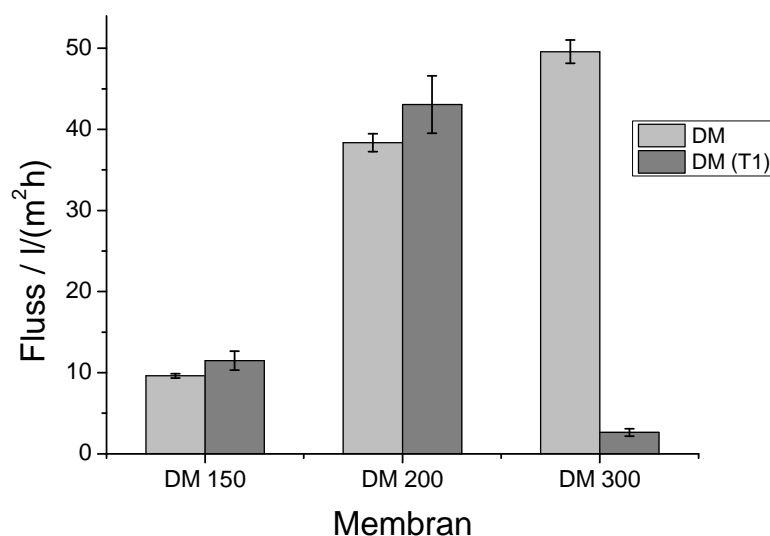


Abbildung 5.3: Permeatfluss für Membranen unterschiedlicher Chargen (Filtrationsbedingungen: BZ, THF, 25 °C (RT), 30 bar, Rührer: 500 U/min)

tungsfähigkeit nach jedem Chargenwechsel unverzichtbar ist.

5.2.2 Lösungsmittelabhängigkeit

Ein weiterer, wichtiger Parameter für das Filtrationsverhalten der eingesetzten Membranen ist das Lösungsmittel. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Flussmessungen mit einer Reihe von unterschiedlichen Lösungsmitteln zur Abschätzung des Einflusses auf das Filtrationsverhalten der Membran DM 300 (T1) durchgeführt. Die erhaltenen Ergebnisse für den Permeatfluss bei einem Druck von 30 bar und einer Temperatur von 25 °C sind in Abbildung 5.4 wiedergegeben.

Der mit Abstand höchste Fluss mit 32,6 l/(m²h) wurde für Methanol als Lösungsmittel erhalten. Die Flüsse für Aceton und Ethanol fielen wesentlich niedriger aus und lagen bei Werten von 18,1 bzw. 6,8 l/(m²h). Für die beiden Ether, THF und Methyl-*tert*-butylether (MTBE), wurden mit 2,6 und 0,9 l/(m²h) sehr geringe und für Isopropanol, Diethylether und Ethylacetat keine auswertbaren Flüsse gemessen. Zusätzlich zu den reinen Lösungsmitteln wurde eine Mischung aus 50 % Methanol (MeOH) und 50 % THF untersucht und ein Fluss von 15,3 l/(m²h) für die Mischung erhalten.

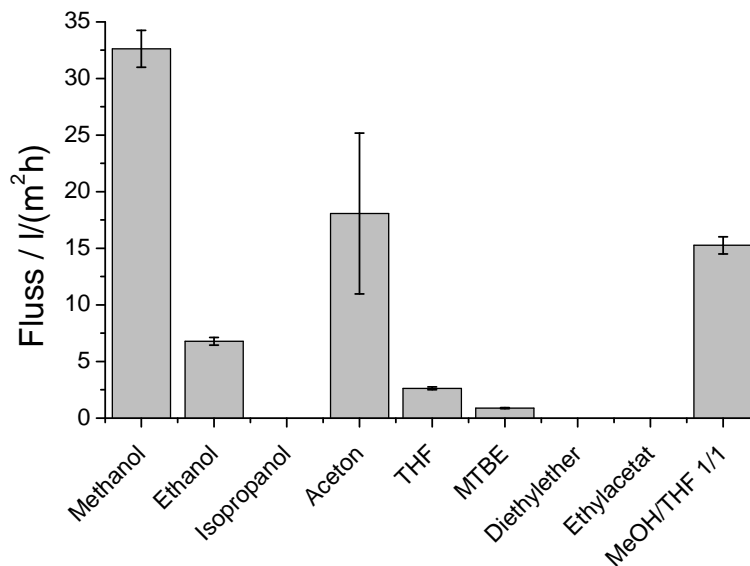


Abbildung 5.4: Permeatfluss für die Membran DM 300 (T1) mit unterschiedlichen Lösungsmitteln (Filtrationsbedingungen: BZ, 20 °C (RT), 30 bar, Rührer: 500 U/min)

In Tabelle 5.1 sind als wichtige Eigenschaften die molare Masse M , die Dichte ρ , die dynamische Viskosität η , die Oberflächenspannung σ und die relative Permittivität ϵ_r zum Vergleich der erhaltenen Flüsse J_V der eingesetzten Lösungsmittel aufgeführt. Die Werte sind aus der Literatur entnommen [LIDE, 2010, CHEONG und CARR, 1987, WANG et al., 2006, BOUZAS et al., 2000] mit Ausnahme der Dielektrizitätskonstante von MTBE, welche experimentell ermittelt wurde. Die Lösungsmittel in der Tabelle sind geordnet nach den erzielten Permeatflüssen.

Vergleicht man zunächst die erhaltenen Flüsse mit den aufgeführten Tabellenwerten, so ist generell kein allgemeiner Trend für alle Lösungsmittel erkennbar. Besonders die jeweilige Dichte des Solvents sowie die Oberflächenspannung scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf das unterschiedliche Permeationsverhalten zu haben. Allerdings ist die Bewertung allein anhand der Tabellenwerte schwierig, da aus der Literatur bekannt ist, dass Lösungsmittel unterschiedlicher chemischer Natur verschiedenartiges Quellungsverhalten bei Polymermembranen hervorrufen können [GEENS et al., 2004, ZHAO und YUAN, 2006]. Um diesen Effekt zu minimieren, ist es sinnvoll, zunächst Lösungsmittel gleicher chemischer Familie, z. B. Alkohole oder Ether, untereinander zu vergleichen. Darvishmanesh et al. [DARVISHMANESH et al., 2011] untersuchten den Fluss von unterschiedlichen Alkoholen für

Tabelle 5.1: Typische Parameter der eingesetzten Lösungsmittel und der Mischung Methanol/THF [LIDE, 2010, WANG et al., 2006, CHEONG und CARR, 1987, BOUZAS et al., 2000, GILL et al., 1993]

Lösungsmittel	J_V /l/(m ² h)	M /g/mol	ρ (20 °C) /g/cm ³	η (25 °C) /mPa s	σ (25 °C) /mN/m	ϵ_r (20 °C)
Methanol	32,61	32,04	0,791	0,54	22,07	33,0
Aceton	18,07	58,08	0,785	0,31	22,72	21,0
Methanol/THF	15,30	-	0,836 ^a	0,47	-	18,4 ^a
Ethanol	6,78	46,07	0,789	1,07	21,97	25,3
THF	2,62	72,11	0,883	0,46	26,88	7,5
MTBE	0,88	88,15	0,735	0,34	17,75	4,3
Isopropanol	0,00	60,10	0,781	2,04	20,93	20,2
Diethylether	0,00	74,12	0,714	0,22	16,65	4,3
Ethylacetat	0,00	88,11	0,900	0,42	23,39	6,1

^a bestimmt bei 25 °C

Membranen der DuraMem-Serie. Sie erhielten, in guter Übereinstimmung zum Trend der Ergebnisse in dieser Arbeit, eine starke Abnahme des Flusses von Methanol zu Ethanol. Für Isopropanol wurde ebenfalls kein Fluss durch die Membran festgestellt. Als Begründung führten sie die starke Zunahme der dynamischen Viskosität von Methanol zu Isopropanol an. Ein weiterer Grund könnte in der Abnahme der Polarität der Lösungsmittel liegen. Als Maß für die Polarität eines Lösungsmittels kann die Permittivität, d. h. die Ausrichtung der Lösungsmittelmoleküle im elektrischen Feld, eine erste Richtung angeben. Für die Reihe Methanol, Ethanol, Isopropanol ist hier erwartungsgemäß mit höherem Kohlenwasserstoffanteil eine deutliche Abnahme von 33,0 zu 20,2 zu verzeichnen.

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Hydrophilie beziehungsweise Hydrophobie der Membranoberfläche einen bedeutenden Einfluss auf den Membranfluss haben kann [DARVISHMANESH et al., 2010]. Dies müsste sich folglich besonders bemerkbar machen, wenn Lösungsmittel unterschiedlicher Polarität betrachtet werden. Ein Maß für die Hydrophilie eines Festkörpers ist seine Benetzbarkeit mit Wasser, sie kann durch die Größe des Kontaktwinkels θ , dargestellt in Abbildung 5.5, charakterisiert werden.

Für das Material Polyimid P84 und einige Modifikationen wurden Kontaktwinkel von Qiao und Chung zur Charakterisierung von Pervaporationsmembranen bestimmt [QIAO und CHUNG, 2006]. Es wurden dabei Werte zwischen 67,0° für das Originalmaterial P84 bis zu 75,8° für die Modifikationen erhalten. Für die DuraMem-Membranen, welche laut

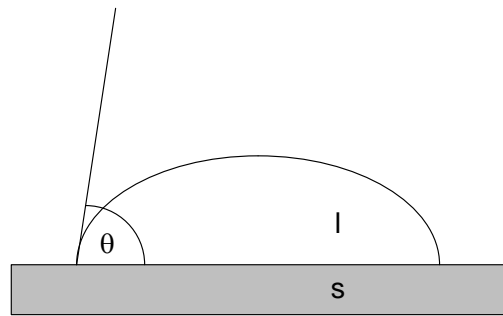


Abbildung 5.5: Kontaktwinkel einer Flüssigkeit (l) an einer festen Oberfläche (s) [SCHWUGER, 1996]

Herstellerangaben ebenfalls aus Polyimid P84 bestehen, können diese Werte zur Abschätzung der Benetzbarkeit herangezogen werden. Ein Kontaktwinkel für Wasser zwischen 0° und 90° weist laut Schwuger [SCHWUGER, 1996] auf eine gute Benetzbarkeit für polare Lösungsmittel hin. Die Membranoberfläche lässt sich dem zufolge auch dem hydrophilen beziehungsweise semi-hydrophilen Bereich zuordnen, was ebenfalls ein weiterer Grund für die erhöhten Flüsse der eingesetzten polaren Lösungsmittel im Vergleich zu den unpolaren Lösungsmitteln sein könnte [DARVISHMANESH et al., 2010].

Betrachtet man die Flussentwicklung für die untersuchten Ether untereinander, so könnten hydrophobe/hydrophile Wechselwirkungen ebenfalls einen wesentlichen Einfluss auf die Flussentwicklung haben, da auch hier eine Abnahme des Flusses mit sinkender Permittivität von 7,5 für THF auf 4,3 für MTBE bzw. Diethylether zu beobachten ist. Im Vergleich zu den Alkoholen ist für die Viskosität der Ether ein gegenteiliges Verhalten zu erkennen. Trotz sinkender Viskosität von THF über MTBE zu Diethylether ist ein abfallender Fluss gemessen worden. Robinson et al. untersuchten die Flüsse verschiedener cyclischer und linearer Lösungsmittel gleicher chemischer Spezies mit lösungsmittelstabilen Membranen und fanden ebenfalls signifikante Unterschiede. Sie diskutieren als Grund ein unterschiedliches Quellungsverhalten, hervorgerufen durch die Unterschiede in der molekularen Struktur des Lösungsmittels [ROBINSON et al., 2004].

Im Allgemeinen lässt sich aus den erhaltenen Ergebnissen erkennen, dass die Polarität und die Viskosität des gewählten Lösungsmittels einen starken Einfluss auf die Entwicklung des Permeatflusses für die Membran DM 300 (T1) haben. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Darvishmanesh et al. bei der Entwicklung eines generellen Transportmodells für organische Lösungsmittel durch keramische und Polymer-OSN-Membranen [DARVISHMANESH et al., 2009]. Ausgehend vom Lösungs-Diffusionsmodell mit Fehlstellen,

d. h. einer Ergänzung des Modells um einen zusätzlichen Term um Poren in der Membran als Fehlstellen zu berücksichtigen, erhielten sie folgende Gleichung:

$$J_V = \frac{a_0 \alpha}{\eta \exp(1 - \beta)} (\Delta p - \Delta \pi) + \frac{b_0}{\eta \exp(1 - \beta)} \Delta p \quad (5.2)$$

Für hydrophile Membranen wird die Polarität des Lösungsmittels dabei durch α als Permittivitätsfaktor und die Oberflächenspannung als Faktor β berücksichtigt. a_0 und b_0 beschreiben die spezifische Diffusivität und Permeabilität, Δp und $\Delta \pi$ den Transmembrandruck bzw. osmotischen Druck. Für die Korrelation des Flusses mit einem lösungsmittelabhängigen Permeabilitätsfaktor L_i wurde der Ansatz von Darvishmanesh et al. in dieser Arbeit wie folgt modifiziert. Durch den Einsatz reiner Lösungsmittel entfällt der Term für den osmotischen Druck. Für die Membran DM 300 (T1) wird angenommen, dass es sich um eine dichte Membran ohne Poren handelt, so dass der Einfluss des zusätzlichen Terms für die Fehlstellenberücksichtigung und die Oberflächenspannung des Lösungsmittels vernachlässigt werden kann. Des Weiteren wurde anstatt eines Polaritätskoeffizienten die relative Permittivität direkt in die Gleichung eingesetzt. Um die Molekülgröße der unterschiedlichen Lösungsmittel zu berücksichtigen, wurde der Nenner um das Molvolumen V_m erweitert. Es ergibt sich folgender Ausdruck:

$$J_V = a_0 L_i \Delta p = a_0 \frac{\epsilon_r}{\eta V_m} \Delta p \quad (5.3)$$

In Tabelle 5.2 sind die Werte für den drucknormalisierten Fluss und das molare Volumen, berechnet aus den zuvor angegebenen Tabellenwerten (Tabelle 5.1), dargestellt. Für die Mischung aus Methanol/THF wurde dabei in Bezug auf das Molvolumen ein ideales Mischungsverhalten angenommen.

Die Abbildung 5.6 zeigt die Auftragung der drucknormalisierten Permeatflüsse gegen den berechneten Permeabilitätsfaktor L_i . Für die Bestimmung des Modellparameters a_0 wurde eine lineare Regression durchgeführt und ein Wert von $(0,785 \pm 0,023)$ erhalten. Zusätzlich wurde ein Schnittpunkt mit der y-Achse bei $(-0,096 \pm 0,015) \text{ l}/(\text{m}^2 \text{ h bar})$ erhalten. Das sehr gute Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,993 bestätigt, dass die Permittivität, die Viskosität und das molare Volumen einen wesentlichen Einfluss auf den Permeatfluss der Membran DM 300 (T1) mit den eingesetzten Lösungsmitteln haben.

Wie bereits beschrieben, wurde zusätzlich zu den reinen Lösungsmitteln eine Mischung aus 50 % Methanol und 50 % THF untersucht. Der erhaltene Fluss von $15,3 \text{ l}/(\text{m}^2 \text{ h})$ entspricht dabei nicht dem Mittelwert von reinem THF und Methanol mit $17,6 \text{ l}/(\text{m}^2 \text{ h})$. Es ist folglich

Tabelle 5.2: Berechnete Parameter für die eingesetzten Lösungsmittel

Lösungsmittel	Q_V /l/(m ² h bar)	V_m (20 °C) /cm ³ /mol	L_i /mol/(cm ³ mPa s)
Methanol	1,09	32,04	1,498
Aceton	0,60	58,08	0,927
Methanol/THF	0,51	45,11	0,738
Ethanol	0,23	46,07	0,404
THF	0,09	72,11	0,202
MTBE	0,03	88,15	0,107
Isopropanol	0,00	60,10	0,129
Diethylether	0,00	74,12	0,183
Ethylacetat	0,00	88,11	0,147

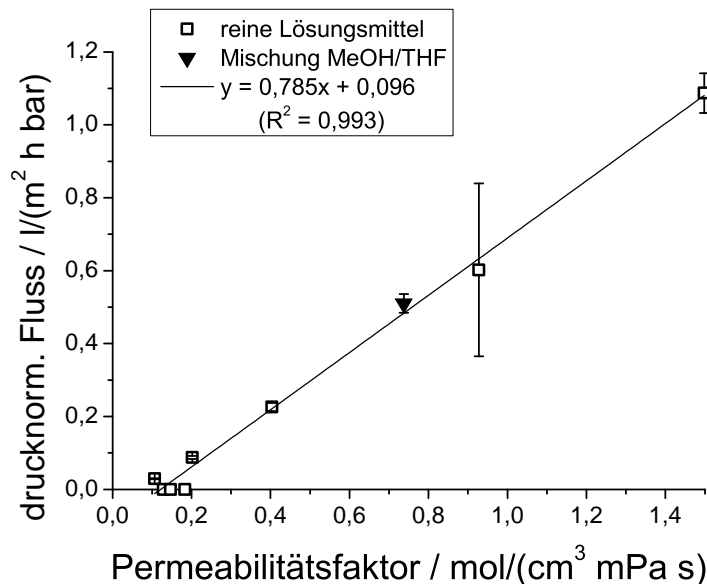


Abbildung 5.6: Auftragung der gemessenen, drucknormalisierten Permeatflüsse für die Membran DM 300 (T1) mit unterschiedlichen Lösungsmitteln gegen den lösungsmittelabhängigen Permeabilitätsfaktor (Einheit L_i : 1 mol/(cm³ mPa s) = 1 · 10⁹ mol/(m³ Pa s), Einheit Q : 1 l/(m² h bar) = 1 · 10⁻¹² m³/(m² s Pa; Filtrationsbedingungen: BZ, 20 °C (RT), 30 bar, Rührer: 500 U/min)

von einem nichtlinearen Verlauf des Flusses mit wechselndem Massenanteil auszugehen. Silva et al. erhielten ähnliche Ergebnisse für die Mischungen unterschiedlicher Lösungsmittel für Membranen der Starmem[®]-Serie, ebenfalls aus dem Material Polyimid [SILVA et al., 2005].

Durch Simulation mit unterschiedlichen Transportmodellen und Parametersätzen konnten sie unterschiedliche Polymer-Lösungsmittel-Wechselwirkungen, wie Quellung des Membranmaterials, als wichtige Einflussfaktoren identifizieren. Der erhaltene Permeatfluss lässt sich allerdings auch durch das in dieser Arbeit entwickelte, vereinfachte Flussmodell beschreiben. Das nichtlineare Verhalten könnte demzufolge auch auf eine nichtlineare Änderung der Viskosität und der Permittivität beim Übergang von reinem THF zu reinem Methanol hindeuten, was durch Messungen von Gill et al. bestätigt wurde [GILL et al., 1993].

Für die Optimierung eines Membranverfahrens hinsichtlich des Membranflusses spielt die Wahl des eingesetzten Lösungsmittels eine bedeutende Rolle. Die Verwendung von Lösungsmittelmischungen bietet dabei interessante Möglichkeiten, den Fluss durch Veränderung der Polarität und der Viskosität sowie die Lösungseigenschaften weiter zu modifizieren.

5.3 Parameter II: Rückhalt

Die Untersuchung des Rückhalte- bzw. Permeationsvermögens der verschiedenen Komponenten spielt bei der Auslegung eines Membranprozesses eine zentrale Rolle für die Vorauswahl einer geeigneten Membran. Gerade für die spätere Katalysatorabtrennung beziehungsweise Rezyklierung oder die Aufreinigung von Katalysatorderivaten sind hohe Rückhalte nahe 99 % anzustreben. Aufgrund seiner guten Verfügbarkeit und hohen strukturellen Ähnlichkeit zu den aktiven Katalysatorderivaten wurde zunächst QN als Testsubstanz in den Membranscreenings gewählt. Mit seiner molaren Masse von 324,4 g/mol sollte es gut mit den DM-Membranen mit MWCOs zwischen 150-500 g/mol zurückzuhalten sein.

5.3.1 Membraneinfluss

Zur Bewertung des Membraneinflusses auf die Rückhaltung wurden Versuche mit den genannten Membranen der DM-Serie und der Membran GMT-oNF-2 durchgeführt. Allgemein wäre ein Absinken des Rückhaltes von QN mit steigendem MWCO zu erwarten. Die Filtrationsergebnisse für eine 0,01 M Chininlösung in THF als Lösungsmittel sind in Abbildung 5.7 zu sehen.

Für die Membranen DM 150 und DM 200 wurden gute Rückhalte von 97 % beziehungsweise 93 % erhalten. Mit einer Retention von 90 % im Falle der Membran DM 300 zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit dem vom Hersteller angegebenen Cut-Off von 300 g/mol in Aceton für das QN mit einer molaren Masse von 324,4 g/mol gelöst in THF. Für die Membranen DM 500 und GMT-oNF-2 ergaben die Messungen Rückhalte von 80 % beziehungsweise 78 %. Die Ergebnisse für das Membranscreening der DM-Serie zeigen sehr deutlich den zu erwartenden Verlauf, der Rückhalt ist umgekehrt proportional zum Cut-off, er steigt mit Abnahme des MWCOs an. Mit Rückhalten über 90 % liefern die Membranen DM 150-300 gute Voraussetzungen für die Verwendung zur Katalysatorabtrennung mit Chininderivaten.

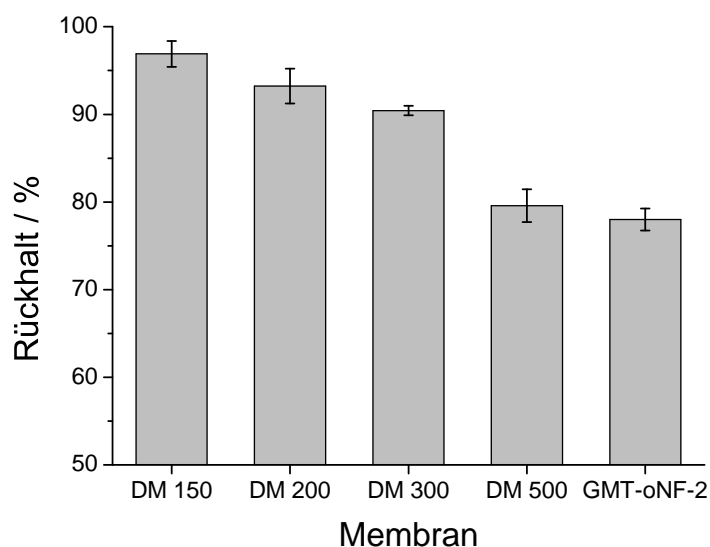


Abbildung 5.7: Rückhalt von QN mit unterschiedlichen Membranen (Filtrationsbedingungen: BZ, 0,01 M Chinin in THF, 25 °C (RT), 30 bar (DM 500: 20 bar, GMT-oNF-2: 10 bar), Rührer: 500 U/min)

5.3.2 Lösungsmittelabhängigkeit

Die Wahl des Lösungsmittels bestimmt, wie bereits gezeigt, wesentlich die Eigenschaften einer Membran, wie etwa die Entwicklung des Permeatflusses. In Abbildung 5.8 sind die Ergebnisse der Retentionsbestimmungen von Chinin bei Raumtemperatur (25 °C) mit der Membran DM 300 (T1) (THF: DM 300) unter Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel zu sehen. Für alle Versuche wurde als Feedlösung eine 0,01 M Chininlösung eingesetzt. Neben reinen Lösungsmitteln wurden ebenfalls Versuche mit einer Mischung aus 50 % Methanol und 50 % THF als Lösungsmittel durchgeführt. Für Methanol mit 99,3 %, Aceton mit 98,7 % und die Mischung aus Methanol und THF mit 98,8 % wurden sehr gute Rückhalte für Chinin gemessen. Bei THF und Ethanol liegen die erzielten Rückhalte mit 90,4 % beziehungsweise 83,3 % wesentlich niedriger, wobei berücksichtigt werden muss, dass der Wert für Chinin mit THF als Lösungsmittel mit einer anderen Membrancharge, also nicht der T1, erzielt wurde. Für die Membran DM 300 (T1) liegen in diesem Einzelfall keine Werte vor, da kein Permeatfluss bei der Filtration der Chininlösung mit THF erhalten wurde.

Wie schon bei der Diskussion der Permeatflüsse für unterschiedliche Lösungsmittel zeigt sich auch anhand der erhaltenen Rückhalte, dass eine wesentliche Veränderung je nach ein-

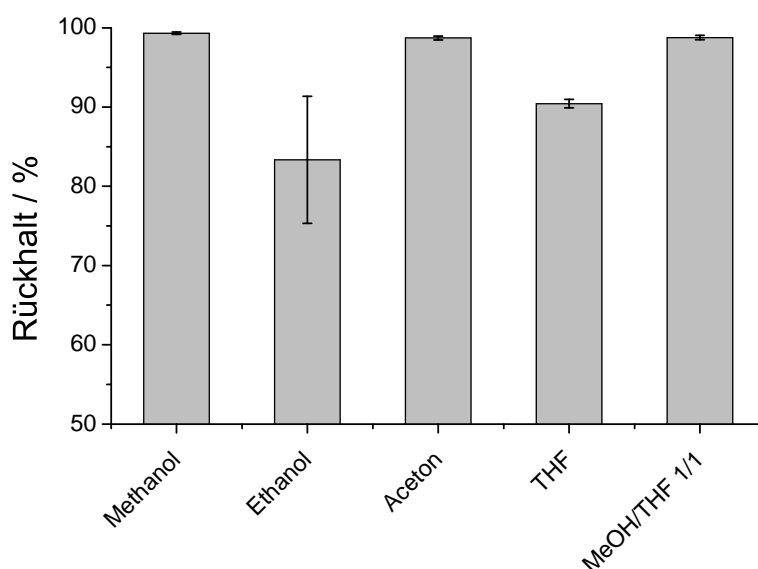


Abbildung 5.8: Lösungsmittelabhängigkeit des Rückhalts für die Membran DM 300(T1) (THF: DM 300) (Filtrationsbedingungen: BZ, 0,01 M Chinin, 20 °C (RT), 30 bar (DM 500: 20 bar, Rührer: 500 U/min)

gesetztem Lösungsmittel auftritt. Beachtlich ist hier, dass der Rückhalt von >98 %, erzielt mit Methanol und Aceton bzw. der Mischung aus Methanol und THF, weit über dem MW-CO des Herstellers für diese Membran von 300 g/mol liegt. Eine mögliche Begründung ist in der herstellerseitigen Ermittlung des MWCOs über die Filtration von Styrol-Oligomeren, gelöst in Aceton, zu sehen. Janssen et al. [JANSSEN et al., 2011] verglichen unterschiedliche Strukturen zur Verbesserung des Rückhaltes und zeigten auf, dass die Sterik der unterschiedlichen Substrate einen enormen Einfluss auf die Trennverhalten hat. Lineare Polymere zeigen dabei häufig niedrigere Rückhalte als verzweigte Polymere oder dreidimensionale Strukturen wie etwa Dendrimere. Auch die Testsubstanz Chinin besitzt gerade durch den käfigartigen Chinuclidinring (1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan), eine sterisch anspruchsvolle Struktur im Vergleich zu linearen Polymeren, was höhere Rückhalte bei gleichem Molgewicht begründen könnte.

Möglich wäre auch eine unterschiedliche Rückhaltung durch die Ausbildung von lösungsmittelabhängigen Solvathüllen. Darvishmanesh et al. [DARVISHMANESH et al., 2010] untersuchten den Einfluss von verschiedenen Lösungsmitteln auf die Größe des gelösten Moleküls mit molekulardynamischen Simulationen. Sie erhielten unterschiedliche molekulare Volumina

für ihre untersuchten Substanzen in den jeweiligen Lösungsmitteln, kamen allerdings zu dem Schluss, dass diese Änderungen keinen wesentlichen Einfluss auf den Rückhalt haben. Wie bereits bei der Betrachtung der unterschiedlichen Permeatflüsse erwähnt, ist auch hier davon auszugehen, dass unterschiedliches Quellen des Polymermaterials einen zusätzlichen Einfluss auf die Rückhaltung hat [ZHAO und YUAN, 2006].

5.4 Synthese der eingesetzten Katalysatoren

Im Laufe dieser Arbeit wurden verschiedene Katalysatorderivate synthetisiert. Zum einen sollten neue Verbindungen zur effizienten Katalyse der gewählten Testreaktionen gefunden werden, zum anderen lag der Schwerpunkt auf der Einführung von Gruppen mit unterschiedlichem sterischen Anspruch zur Beeinflussung des Rückhaltevermögens der Organokatalysatoren. Die genauen Synthesevorschriften und die ausgewerteten Daten zur Strukturanalytik (NMR-Spektren, HRMS-Daten) beziehungsweise zur Produktcharakterisierung der einzelnen Verbindungen sind dem Anhang zu entnehmen. Cuprein (CPN, **2**) dient für viele Katalysatoren aufgrund seiner guten katalytischen Aktivität in einer Vielzahl an organokatalytischen Reaktionen als eine Art Leitstruktur [MARCELLI et al., 2006]. Es kann durch die Spaltung des Ethers an 6'-C-Position des Chininmoleküls (**1**) erhalten werden (Abbildung 5.9). Die Synthese erfolgte nach der Vorschrift von Li et al. [LI et al., 2004].

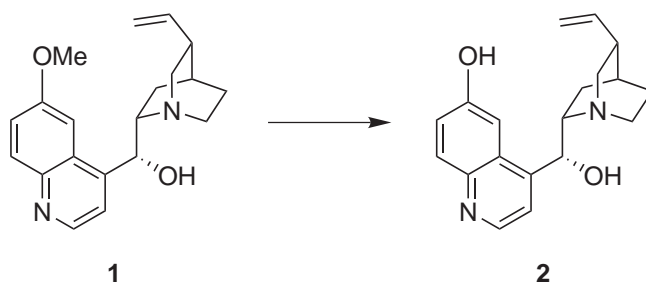


Abbildung 5.9: Synthese von CPN nach Li et al. [LI et al., 2004] (Reagenzien und Bedingungen: 4 eq. NaSEt, DMF, 110 °C, 16 h)

Aufgrund dieser Methode wurde eine Ausbeute von 76 % gelblichen Rohprodukts erhalten. Ein Teil davon wurde für die Testung als Katalysator säulenchromatographisch aufgearbeitet, der Rest direkt für weiterführende Synthesen eingesetzt.

5.4.1 Benzoylcuprein

Das Benzoylcuprein (BzCPN) nimmt in dieser Arbeit eine zentrale Rolle ein. Für beide untersuchten Reaktionen, die MICHAEL-Reaktion von *trans*- β -Nitrostyrol mit Dimethylmalonat und die HENRY-Reaktion von Ethylpyruvat und Nitromethan, hat sich BzCPN als hervorragender Katalysator herausgestellt [LI et al., 2006]. Die Ergebnisse des Katalysatorscreenings und der Filtrationsversuche mit Membranen der DM-Serie werden in späteren Abschnitten separat vorgestellt. Im Folgenden soll zunächst die Herstellung auf zwei unterschied-

lichen Wegen diskutiert werden. Eine 2-stufige Variante wurde von Shi und Mitarbeitern [SHI et al., 2007] veröffentlicht. Sie beschreiben dabei die Umsetzung von QN im ersten Schritt mit Benzoylchlorid nach der SCHOTTEN-BAUMANN-Methode zur Einführung einer Benzoylgruppe an der OH-Gruppe in der 9-C-Position. 9-*O*-Benzoylchinin (BzQN, **3a**) wird als Zwischenprodukt erhalten. Anschließend führten sie die Spaltung der Methoxygruppe am 6'-C-Atom mit BBr₃ zum 9-*O*-Benzoylcuprein (BzCPN, **6a**) durch. Ein Schema der Reaktion ist in Abbildung 5.10 zu sehen.

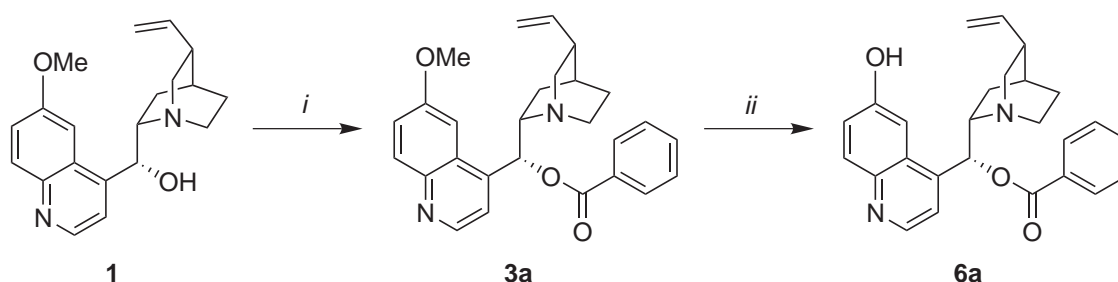


Abbildung 5.10: Synthese von BzCPN nach Shi et al. [SHI et al., 2007] (Reagenzien und Bedingungen: (i) 5 eq. Benzoylchlorid, 30 % NaOH (aq.), CH₂Cl₂, 20 °C, 4 h; (ii) BBr₃, CH₂Cl₂, -75 °C, 1 h)

Für die erste Stufe wurde in dieser Arbeit mit 98,5 % nahezu eine quantitative Ausbeute erhalten. Problematisch bei dieser Reaktion war allerdings die zweite Stufe, die Umsetzung mit der Lewisäure BBr₃. Im Gegensatz zur Ausbeute in der Literatur von 91 % wurde bei eigenen Versuchen nur eine Ausbeute von 51 % erhalten. Die wesentlich niedrigere Ausbeute resultiert wahrscheinlich aus der Spaltung der Esterbindung des Benzoylchinins während der Reaktion durch den für die Vollständigkeit der Reaktion nötigen Überschuss an BBr₃. Zusammengefasst ergibt sich eine Ausbeute von 50 % über zwei Stufen. Als alternative Synthese für BzCPN ist in der Literatur eine 4-stufige Umsetzung, ausgehend vom QN (**1**), bekannt [LI et al., 2006]. In der ersten Stufe wird QN (**1**), wie bereits beschrieben, mit NaSEt zu CPN (**2**) umgesetzt. Es folgt die selektive Einführung einer Triisopropylsilyl-Schutzgruppe (TIPS) unter basischen Bedingungen an der OH-Gruppe an 6'-C-Position am Aromaten. Somit wird vermieden, dass es bei der Einführung der Benzoylgruppe zu Reaktionen an beiden OH-Funktionen kommt. Das so erhaltene 6'-*O*-TIPS-Cuprein (**4**) wird dann in der dritten Stufe mit dem entsprechenden Säurechlorid, in diesem Falle Benzoylchlorid, umgesetzt. Abschließend erfolgt in Schritt vier die Entfernung der TIPS-Schutzgruppe mit Flusssäure (HF). Der Ablauf der Synthese ist schematisch in Abbildung 5.11 dargestellt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde, wie bereits erwähnt, für die erste Stufe, die Herstellung

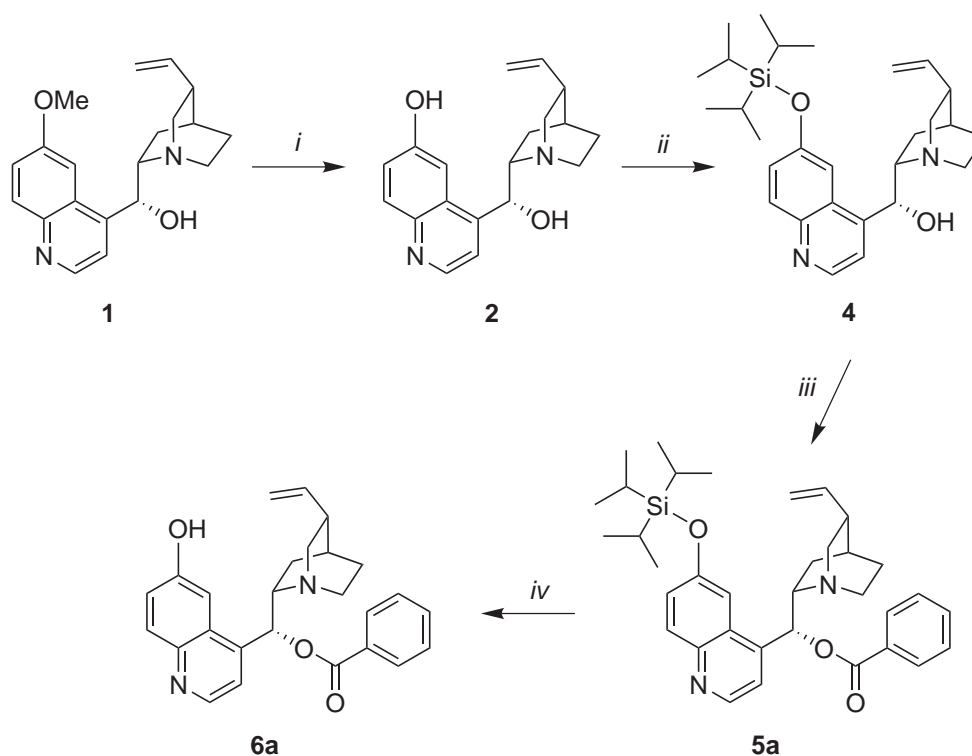


Abbildung 5.11: Synthese von BzCPN nach Li et al. [Li et al., 2006] (Reagenzien und Bedingungen: (i) 4 eq. NaSEt, DMF, 110 °C, 16 h; (ii) 2 eq. TIPSCl, Imidazol, DMF, 25 °C (RT), 14 h; (iii) Benzoylchlorid, 2 eq. NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; (iv) 48 % HF (aq.), CH₃CN, 0 °C, 15 min)

des Cupreins, eine Ausbeute von 76 % Rohprodukt erhalten. Die Umsetzung zum 6'-O-TIPS-Cuprein (**4**) erfolgte mit einer Ausbeute von 69 % an aufgereinigtem Produkt. Das Produkt der Umsetzung mit dem Säurechlorid in der dritten Stufe wurde ohne weitere Aufreinigung direkt für die vierte Stufe eingesetzt und nach der Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe und anschließender Umkristallisation eine Ausbeute von 69 % über zwei Stufen erhalten. Ausgehend vom Chinin wurde mit dieser Methode also eine Ausbeute von 33 % BzCPN über vier Stufen erhalten. Vergleicht man die Gesamtausbeute und den Syntheseaufwand beider Synthesemethoden miteinander, so erweist sich die Synthese nach Shi et al. als bevorzugte Methode zur Darstellung von BzCPN.

5.4.2 Molmassenvergrößerung

Basierend auf den positiven Katalysatortests für CPN (**2**) und BzCPN (**6a**) in beiden Testreaktionen, auf welche im späteren Verlauf dieser Arbeit, im Abschnitt 5.7, vertieft eingegangen wird, wurden Umsetzungen mit weiteren, kommerziell erhältlichen Säurechloriden durchgeführt. Ziel war hierbei die Synthese von Cupreinderivaten mit größerer Molmasse beziehungsweise höherem sterischen Anspruch zu erreichen. Dazu wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, mit den zwei bereits vorgestellten Synthesestrategien, zum einen über die Umsetzung des Chininesters mit BBr_3 (Route 1) zum anderen ausgehend vom TIPS-Cuprein (Route 2), Derivate des Cupreins herzustellen. Die eingesetzten Säurechloride sind in Abbildung 5.12 dargestellt. Die Chininester mit Pivaloyl-, Lauroyl- und Terephthaloylgruppe sind dabei schon aus der Literatur bekannt [DENG und LIU, 2005, KUMURA et al., 2005, CHEN et al., 2008].

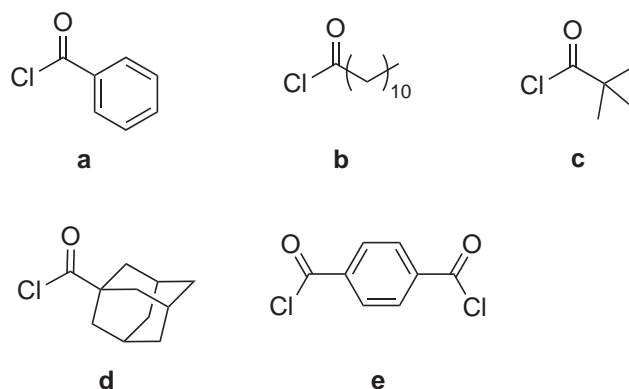


Abbildung 5.12: Strukturen der eingesetzten Säurechloride: **a** Benzoylchlorid, **b** Lauroylchlorid, **c** Pivaloylchlorid, **d** Adamantoylchlorid, **e** Terephthaloylchlorid

Für die Synthesen nach Route 1 (Schema in Abbildung 5.13) wurden zunächst die einzelnen Umsetzungen von Chinin mit den jeweiligen Säurechloriden unter basischen Bedingungen durchgeführt. Anders als bei Shi und Mitarbeitern wurde hier allerdings Triethylamin anstatt wässriger NaOH-Lösung als Base eingesetzt. Im Gegensatz zu den Säurechloriden **a-d** wurden im Falle des Terephthaloyldichlorids nur 0,5 eq. eingesetzt, um eine Kupplung zweier Chininmoleküle mit der Disäure als Linker zu erreichen und nicht durch einen Überschuss an Chlorid die Monomere zu erhalten.

Die Molmassen der Zielverbindungen und die ermittelten Ausbeuten sind in Tabelle 5.3 zusammengefasst. Für die Produkte **3a-c,e** wurden gute Ausbeuten zwischen 98 % und 67 % erhalten. Im Falle der Umsetzung mit Adamantoylchlorid lag die Ausbeute nur bei 33 %.

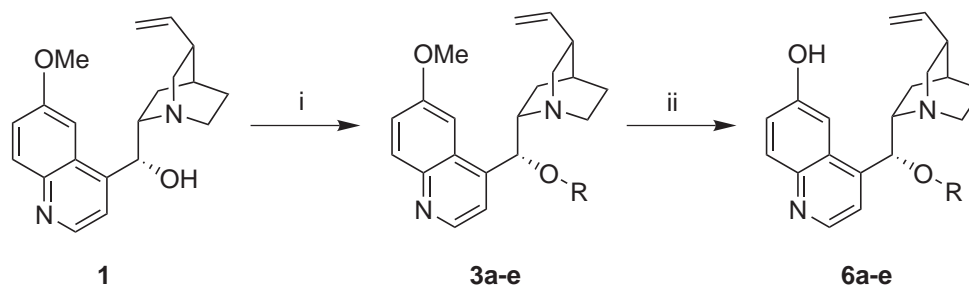


Abbildung 5.13: Synthese unterschiedlicher Cupreinderivate: Route 1 [SHI et al., 2007] (Reagenzien und Bedingungen: (i) 5 eq. Säurechlorid **a-d** (0,5 eq. Terephthaloyldichlorid), NEt_3 , CH_2Cl_2 , 25°C , 4 h (RT); (ii) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -75°C)

Der hohe sterische Anspruch der Adamantoylgruppe scheint die Esterbindungsbildung zu erschweren. Für die Aufreinigung der Katalysatoren **3b-d** nach der Synthese wurden zusätzlich zu der in der Literatur beschriebenen chromatographischen Aufreinigung Versuche mit der ONF durchgeführt. Auf die erhaltenen Ergebnisse wird ausführlich in Kapitel 5.5 eingegangen.

Tabelle 5.3: Erhaltene Ester des Chinins nach der 1. Stufe von Route 1

Nr.	R	M /g/mol	Ausbeute /%
3a	Benzoyl	428,5	98
3b	Lauroyl	506,7	67
3c	Pivaloyl	408,2	87
3d	Adamantoyl	486,7	33
3e	Terephthaloyl	778,9	85

Im zweiten Schritt erfolgte die Umsetzung mit BBr_3 zur Etherspaltung am Aromaten. Auf diesem Wege konnte allerdings neben dem BzCPN (**6a**) nur das Cuprein der Verbindung mit dem Pivaloylrest (**6c**) mit einer Ausbeute von 13 % erhalten werden. Bei allen anderen Substraten wurden keine Produkte in nennenswerter Ausbeute isoliert. Vermutlich wurde hier neben der Etherspaltung an der 6'-C-Position auch die Esterbindung am Sauerstoff in 9-C-Position gespalten.

Über die Route 2 (Schema in Abbildung 5.14), ausgehend vom TIPS-Cuprein (**4**), konnten weitere Derivate erhalten werden. Neben dem bereits beschriebenen BzCPN (**6a**) wurde auch das entsprechenden Cuprein mit einem Lauroylrest (**6b**) und das Kupplungsprodukt mit dem Terephthaloyllinker (**6e**) hergestellt. Das Derivat **6d** mit einer Adamantoylgruppe konnte nicht

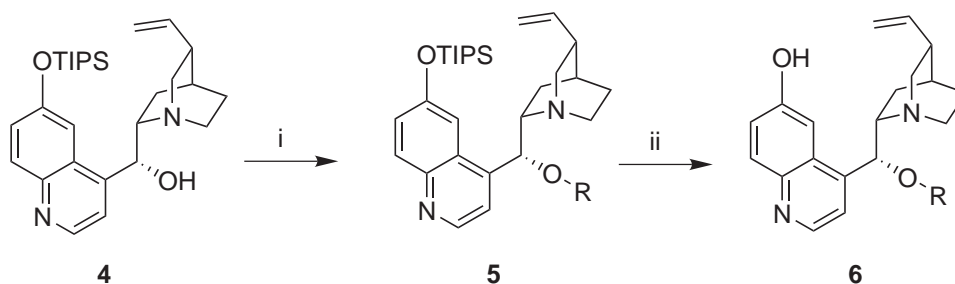


Abbildung 5.14: Synthese unterschiedlicher Cupreinderivate: Route 2 [LI et al., 2006] (Reagenzien und Bedingungen: (i) 5 eq. Säurechlorid **a-d** (0,5 eq. Terephthalyolchlorid), 2 eq. NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h; (ii) 48 % HF (aq.), CH_3CN , 0°C , 15 min)

erhalten werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst. Die angegebenen Ausbeuten ergeben sich, zur besseren Vergleichbarkeit ausgehend von Chinin, berechnet über alle Stufen der entsprechenden Syntheseroute.

Tabelle 5.4: Übersicht über die erhaltenen Cupreinderivate; (Ausbeute berechnet ausgehend von Chinin; Route 1: über 2 Stufen, Route 2: über 4 Stufen)

Derivat	R	M /g/mol	Ausbeute Route 1 /%	Ausbeute Route 2 /%
6a	Benzoyl	414,5	50	33
6b	Lauroyl	492,7	-	26
6c	Pivaloyl	394,5	11	-
6d	Adamantoyl	472,6	-	-
6e	Terephthaloyl	750,9	-	7

Die Herstellung von Cupreinderivaten nach Route 1 scheint vor allem für die Herstellung von BzCPN (**6a**) geeignet zu sein. Für die Umsetzung anderer Ester des Chinins hat sich die Umsetzung mit BBr_3 zur Spaltung des Ethers als nicht geeignet erwiesen. Ein großer Vorteil dieser Route liegt im geringeren synthesespezifischen sowie zeitlichen Aufwand, da im Vergleich zu Route 2 nur zwei anstatt vier Synthesestufen durchlaufen werden müssen. Die Route 2 eröffnet allerdings den Zugang zu weiteren Derivaten. Auch Bandini und Mitarbeitern gelang die Herstellung verschiedener Cupreinderivate mit TIPS-Cuprein (**4**) als Ausgangsstoff [BANDINI et al., 2008]. Aufgrund der niedrigen Ausbeuten für die Cupreine im Vergleich zu den entsprechenden Estern des Chinins und der geringen Unterschiede im Molgewicht von 14 bzw. 28 g/mol wurden für die weiteren Filtrationstests vorrangig die entsprechenden Chininderivate eingesetzt.

5.5 Membrangestützte Katalysatoraufreinigung

Durch die kommerzielle Verfügbarkeit von lösungsmittelstabilen Membranen mit niedrigen MWCOs ist in den letzten Jahren die ONF als Methode zur Aufreinigung von Reaktionsprodukten im Molmassenbereich zwischen 200-1000 g/mol in organischen Lösungsmitteln vermehrt in Betracht gezogen worden. Vanneste et al. [VANNESTE et al., 2012] und Szeke-ly et al. [SZEKELY et al., 2011] testeten die Auswaschung von niedermolekularen Verunreinigungen (108-188 g/mol) über den Permeatstrom und damit verbunden die Reinigung verschiedener Pharmaprodukte im Bereich von 170-837 g/mol. Sereewatthanawut und Mitarbeiter [SEREEWATTHANAWUT et al., 2011] untersuchten das Potential der ONF für die Trennung verschiedener Zielprodukte von Modellverunreinigungen in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie etwa DMF oder THF. Sie konnten zeigen, dass es möglich ist, einen hergestellten Wirkstoff (675 g/mol) über eine Membran von seinen Oligomeren, welche bei der Reaktion als Nebenprodukt gebildet werden, abzutrennen. Beide Möglichkeiten, zum einen die Rückhaltung des Produkts und die Ausspülung der Verunreinigung, zum anderen die Permeation des Produkts durch die Membran und die Retention der Verunreinigung, sind schematisch in Abbildung 5.15 dargestellt.

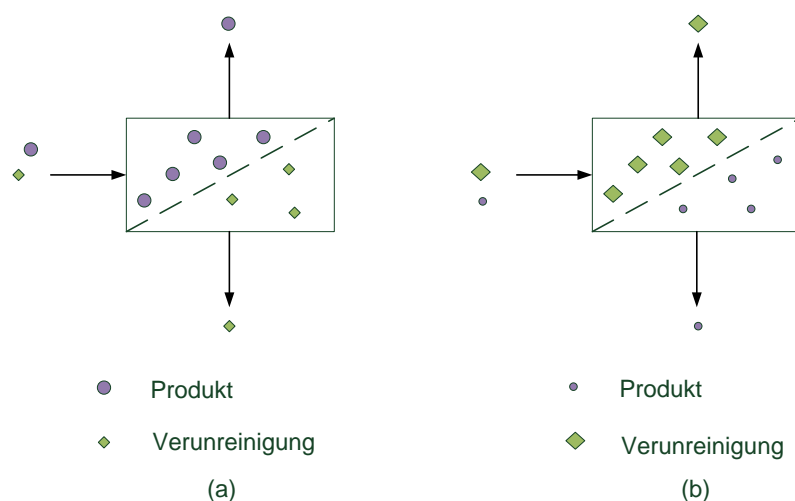


Abbildung 5.15: Varianten der Aufreinigung durch Nanofiltration: (a) Retention des Produktes und Auswaschung der Verunreinigung; (b) Auswaschung des Produkts und Rückhaltung der Verunreinigung

Die Aufreinigung der Katalysatoren im Anschluss an die Synthese stellte für viele Chininderivate eine große Herausforderung dar. Durch die hohe Basizität des Chinins kommt es

bei der säulenchromatographischen Reinigung zu starken Wechselwirkungen mit dem leicht sauren Silicagel der Säulenpackung. Zur Modifikation des Silicagels wurde den Eluenten eine Stickstoffbase, wie zum Beispiel Triethylamin oder wässrige Ammoniak-Lösung, zugesetzt, um eine Elution des Produkts zu ermöglichen. Oft führte die Aufreinigung über eine Säule nicht zu den gewünschten Reinheiten, allerdings sind für eine genaue Produktcharakterisierung reine Verbindungen unerlässlich. Mittels ^1H NMR-Spektren konnte die Säure des jeweilig eingesetzten Säurechlorids als Hauptverunreinigung in den erhaltenen Produkten ermittelt werden. Sie resultiert aus der Umsetzung des Chinins mit dem Säurechlorid in fünffachem Überschuss und der anschließenden wässrigen Aufarbeitung der Reaktionslösung. Durch die großen Unterschiede in der Molmasse der freien Säuren und der Chininderivate wurde als Ergänzung zur herkömmlichen Säulenchromatographie eine diskontinuierliche Diafiltration mit den Produkten **3b-d** nach durchgeführt. Ziel war es dabei, den Katalysator möglichst quantitativ zurückzuhalten und die Verunreinigungen, die durch die zuvorige chromatographischen Aufreinigung nicht entfernt werden konnten, auszuwaschen. Basierend auf den guten Rückhalten für Chinin mit der Membran DM 200 von 93 % wurde auch für diese Versuche die Membran DM 200 gewählt. Auf Grund der guten Lösungseigenschaften und der niedrigen Toxizität wurde Ethanol als Lösungsmittel für die Filtration eingesetzt.

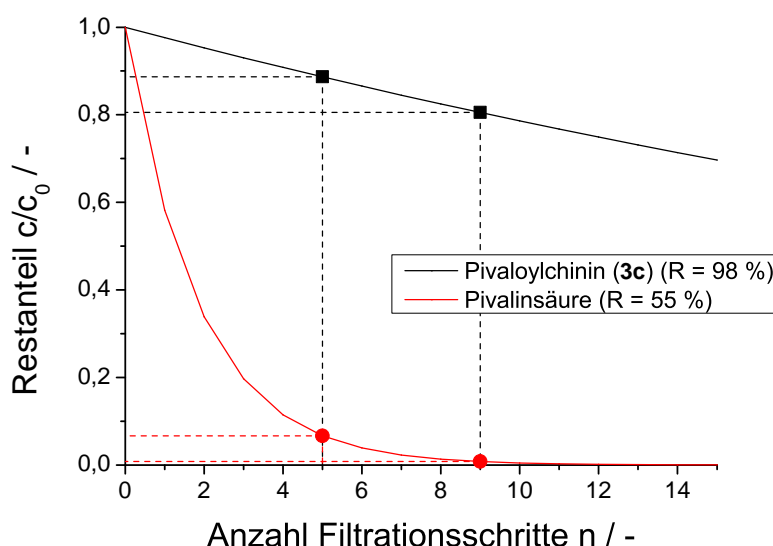


Abbildung 5.16: Ausspülkurve für das System Pivaloylchinin/ Pivalinsäure; berechnet anhand der Filtrationsergebnisse der Einzelsubstanzen mit der Membran DM 200

Für das Beispiel des Pivaloylchins (3c) wurde der Prozess genauer untersucht. Zunächst wurde dafür die Rückhaltung von Pivaloylchinin mit der Membran DM 200 bestimmt. Es ergab sich ein Wert von 98 %. Für die Pivalinsäure wurde eine Retention von 55 % mit der gleichen Membran ermittelt. Über die Formel (5.4) lässt sich eine theoretische Ausspülkurve für beide Inhaltsstoffe berechnen, wobei V_0 das Anfangsvolumen und V_K das Konzentratvolumen bezeichnen [ZEMAN und ZYDNEY, 1996].

$$\frac{c}{c_0} = \frac{V_0}{V_K}^{-(1-R)n} \quad (5.4)$$

Der Quotient $\frac{c}{c_0}$ aus c , der jeweiligen Konzentration im verdünnten Batch, und c_0 , der Ausgangskonzentration im ersten Batch, wird dabei auch als Restanteil bezeichnet und gibt Aufschluss über die Ausbeute der jeweiligen Komponente nach entsprechender Anzahl an Filtrationsschritten n . Als Vereinfachung für die Berechnung wird dabei angenommen, dass die Rückhaltung konzentrationsunabhängig ist. Die Ausspülkurve für das System Pivaloylchinin/Pivalinsäure ist in Abbildung 5.16 dargestellt. Aus dem Kurvenverlauf wird deutlich, dass theoretisch eine gute Trennung zwischen den beiden Bestandteilen zu erwarten ist, da die Kurve für die Pivalinsäure im Vergleich zum Pivaloylchinin (3c), sehr stark abfällt. Ab einer Anzahl von neun Filtrationsschritten sinkt der Restanteil der Pivalinsäure auf unter 1 %, allerdings wäre dann auch ein Verlust von ca. 20 % Produkt zu erwarten. Für die Versuche wurden als Kompromiss fünf Filtrationsschritte gewählt, was den Berechnungen zufolge einen Restanteil von 7 % Säure bei 11 % Verlust an 3c bedeuten würde.

Das Spektrum a in Abbildung 5.17 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^1H NMR-Spektrum des verunreinigten Pivaloylchins. Das Singulett bei 1.22 ppm mit einem Integral von neun ist den neun H-Atomen der Pivaloylgruppe am Chininderivat zuzuordnen. Die Integration der Signalflächen wurde hierbei nicht willkürlich vorgenommen, sondern anhand der Signalverhältnisse im gesamten Spektrum ermittelt. Die Pivalinsäure ergibt ebenfalls ein Singulett bei 1.20 ppm. Die Identifikation des Signals konnte durch Addition von Pivalinsäure zu aufgereinigtem Pivaloylchinin bestätigt werden. Das Signal im Spektrum wird ebenfalls auf Grund der neun chemisch äquivalenten H-Atome hervorgerufen, allerdings ist hier das Integral mit 4.8 kleiner, da die Säure nicht im gleichen molaren Verhältnis mit dem Pivaloylchinin vorliegt. Werden diese Verhältnisse mit Hilfe der molaren Massen der einzelnen Verbindungen umgerechnet, ergeben sich die Relationen der Massen von Katalysator zur Säure, wiedergegeben in Tabelle 5.5. Die kompletten analytischen Datensätze für das Pivaloylchinin und die Pivalinsäure befinden sich im Anhang im Abschnitt A.1. Zusätzlich sind weitere, kleine Si-

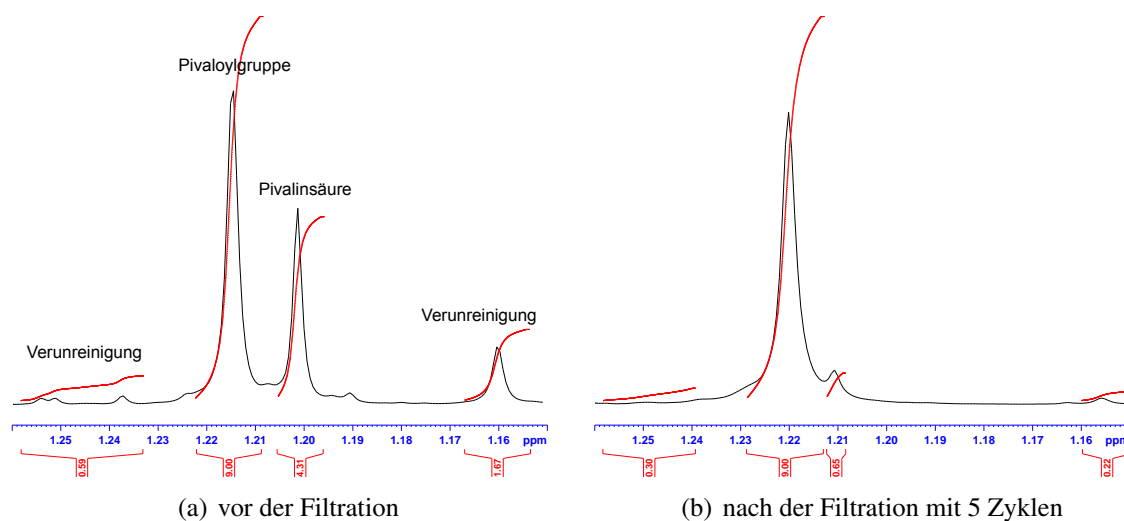


Abbildung 5.17: Ausschnitt aus dem ^1H NMR-Spektrum von Pivaloylchinin (**3c**) (Bedingungen: CDCl_3 , 250 MHz, 300 MHz, Bruker Topspin)

gnalsätze im Bereich von 1.26-1.23, 1.19 und 1.16 ppm zu sehen, welche ebenfalls auf Verunreinigungen hinweisen. Im rechten Spektrum in Abbildung 5.17 ist der gleiche Ausschnitt für das ^1H NMR-Spektrum nach 5 Filtrationszyklen wiedergegeben. Das Signal der Pivalinsäure ist nahezu verschwunden, auch die Signale für die anderen Verunreinigungen sind wesentlich kleiner geworden. Die Ergebnisse für die Aufreinigungsversuche sind zur Übersicht in Tabelle 5.5 zusammengestellt.

Tabelle 5.5: Ergebnisse der Aufreinigung (Bedingungen: FZ, DM 200, Ethanol, 5 Zyklen, 20 °C, 30 bar)

Katalysator	M Kat. /g/mol	M freie Säure /g/mol	Verhältnis Masse Kat/Säure vor Filtration	nach Filtration
Pivaloylchinin	408,5	102,1	88/12	98/2
Lauroylchinin	506,4	200,3	86/14	99/1
Adamantoylchinin	486,7	180,2	63/37	78/22

Für das Pivaloylchinin konnte eine Verbesserung des Massenverhältnisses zwischen Katalysator und Säure von 88/12 auf 98/2 erreicht werden. Auch für das Layroylchinin konnte das Verhältnis von 86/14 auf 99/1 stark verbessert werden. Im Falle des Adamantoylchins führten die Versuche lediglich zu einer Verbesserung des Verhältnisses von 63/37 auf 78/22. Dies ist zunächst verwunderlich, da die Adamantansäure mit 180,2 g/mol im Vergleich etwa zur Laurinsäure mit 200,3 g/mol eine geringere molare Masse aufweist. Der Grund hierfür könnte

in einer hohen Rückhaltung der Adamantansäure, bedingt durch die sterisch anspruchsvolle Käfigstruktur, liegen. Generell zeigt sich, dass die ONF eine gute Alternative oder Ergänzung zu herkömmlichen Aufreinigungsmethoden darstellt. Die Molmassen der zu trennenden Substanzen lassen allerdings, wie am Beispiel des Systems Adamantoylchinin/Adamantansäure deutlich wird, nur eine erste Abschätzung des Trennungsverhaltens zu.

5.6 Filtration der vergrößerten Katalysatoren

Durch die gute Verfügbarkeit und hohe Reaktivität der Benzoylderivate, vor allem des BzCPNs (**6a**), wurde diese Gruppe bevorzugt für eine spätere Abtrennung des Katalysators nach erfolgter Reaktion untersucht. Die Strukturen der eingesetzten Verbindungen sind in Abbildung 5.18 dargestellt.

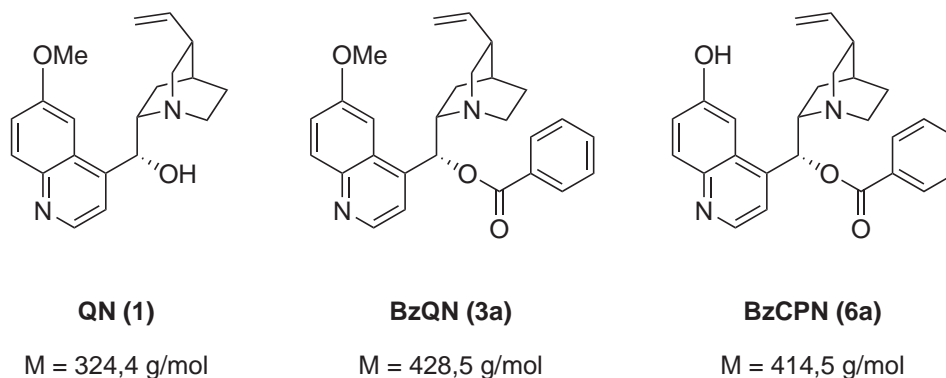


Abbildung 5.18: Strukturen von QN (**1**), BzQN (**3a**) und BzCPN (**6a**)

Alle drei Derivate wurden mit der Membran DM 300 bei einem Druck von 30 bar in THF als Lösungsmittel filtriert. Die erhaltenen Rückhalte sind in Abbildung 5.19 wiedergegeben. Für BzQN (**3a**) und BzCPN (**6a**) wurde ein Rückhalt von 97 bzw. 96 % gemessen. Beide Strukturen unterscheiden sich lediglich an der 6'-C-Position am Aromaten und einer Molmassendifferenz von 14 g/mol. Das Vorhandensein der CH₃-Gruppe am BzQN scheint im Gegensatz zum Wasserstoff im Falle des BzCPN einen Einfluss auf die Rückhaltung zu haben. Im Vergleich zum QN mit einem Rückhalt von 90 % konnten allerdings für beide Strukturen signifikante Steigerungen des Rückhaltes beobachtet werden. Ob diese Steigerung von 6-7 Prozentpunkten allein durch die Vergrößerung der Molmasse hervorgerufen wurde, kann hier nicht mit Sicherheit geklärt werden.

Dijkstra et al. [DIJKSTRA et al., 1989] untersuchten die Konformationen verschiedener Cinchona-Alkaloide mittels NMR-Spektroskopie, molekülmechanischen Rechnungen und Röntgenstrukturanalysen. Sie fanden, dass Substituenten an der 9-C-Position einen wesentlichen Einfluss auf die räumliche Struktur haben. Auswirkungen auf das Filtrationsverhalten durch eine veränderte Konformation des Moleküls können somit nicht ausgeschlossen werden.

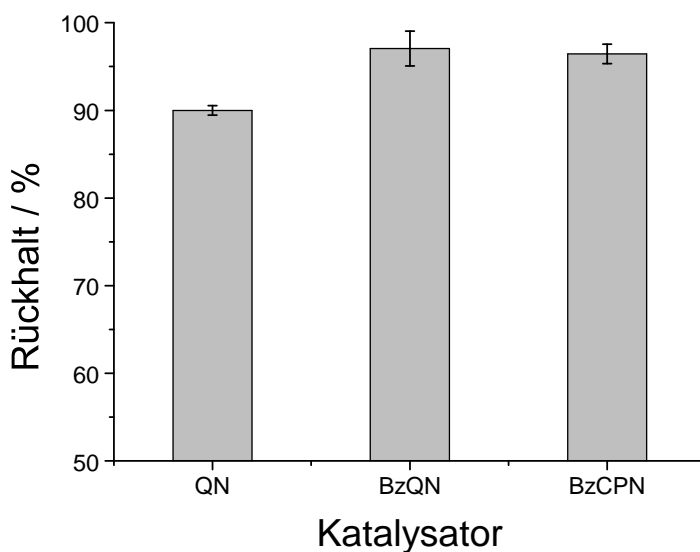


Abbildung 5.19: Filtrationsergebnisse für die Katalysatoren QN (**1**), BzQN (**3a**), BzCPN (**6a**) mit der Membran DM 300 (Filtrationsbedingungen: BZ, 0,01 M Chininderivat, 20 °C, 30 bar)

Neben der Filtration mit der Membran DM 300 wurden auch Versuche mit verschiedenen Chininderivaten mit der Membran DM 500 durchgeführt. Das Ziel dabei war es, durch Verwendung einer Membran mit höherem MWCO einen deutlicheren Unterschied zwischen unterschiedlichen Strukturmerkmalen zu erzielen und mögliche Strategien für eine effiziente Erhöhung des Rückhaltes zu identifizieren. Die Strukturen und die molaren Massen der untersuchten Verbindungen sind in Abbildung 5.20 wiedergegeben.

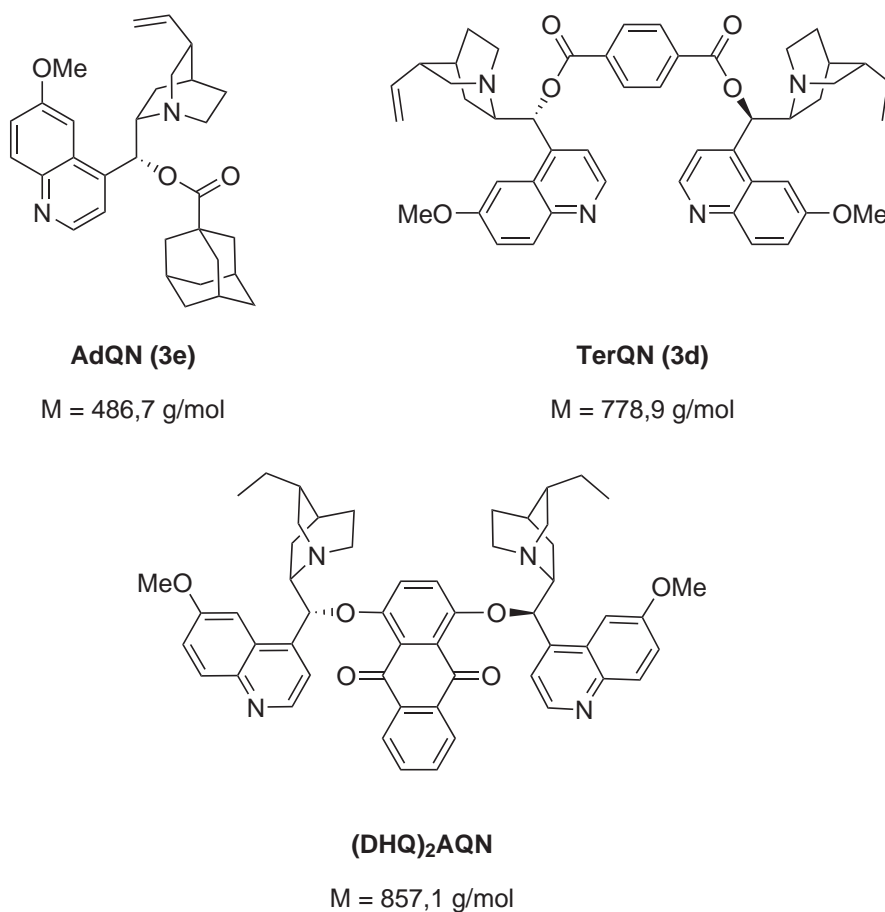


Abbildung 5.20: Strukturen der eingesetzten Chininderivate und deren Molmassen

Zusätzlich zu den in dieser Arbeit bereits beschriebenen Strukturen wurde auch ein kommerziell erhältlicher Organokatalysator, das (DHQ)₂AQN, eingesetzt. Er wurde ursprünglich als Ligand in der Übergangsmetallkatalyse entwickelt [BECKER und SHARPLESS, 2006], zeigt darüber hinaus aber eine gute Aktivität als eigenständiger Katalysator in verschiedenen Reaktionen, z. B. bei der asymmetrischen Öffnung von *meso*-Anhydriden [CHEN et al., 2000]. In Abbildung 5.21 sind die Ergebnisse der Filtration mit der Membran DM 500 und den Derivaten gelöst in THF wiedergegeben. Als Vergleich ist der Rückhalt von QN ebenfalls angegeben.

Für Chinin und TerQN wurden mit 80 und 76 % moderate Rückhalte ermittelt. Gerade am Beispiel des TerQN ist der niedrige Rückhalt bei mehr als doppelter molarer Masse von 779 g/mol im Vergleich zum Chinin mit einer Masse von 324 g/mol zunächst widersprüchlich. Hier könnten, wie eingehends bereits am Beispiel linearer Polymersupportstrukturen be-

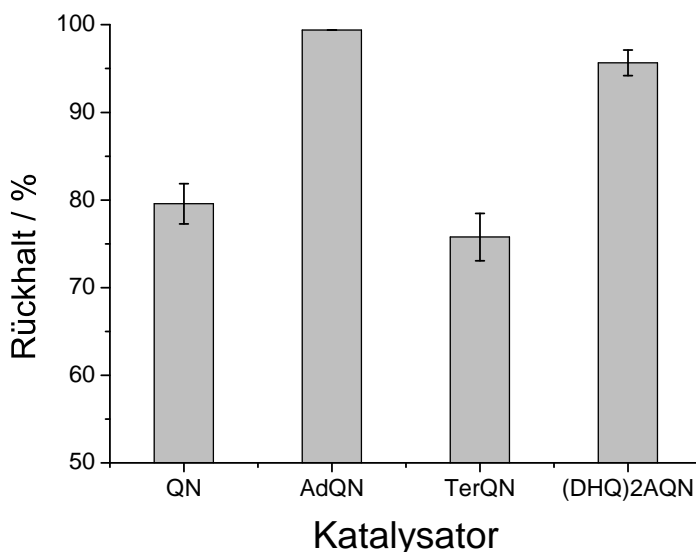


Abbildung 5.21: Filtrationsergebnisse einiger vergrößerter Katalysatoren im Vergleich zu QN mit der Membran DM 500 (Filtrationsbedingungen: BZ, 0,01 M Chininderivat, 20 °C, 30 bar)

schrieben, eine Ausrichtung des Moleküls zu einer ähnlichen Filtrationsgeometrie wie im Falle des Chinins führen [JANSSEN et al., 2010a]. Für das (DHQ)₂AQN ergab sich eine Retention von 96 %. Der höchste Rückhalt mit einem Wert von >99 % wurde für das AdQN erhalten. Mit einer molaren Masse von 487 g/mol liegt es noch unter dem angegebenen MWCO von 500 g/mol für die Membran.

Es zeigt sich wiederum, dass die molare Masse nur begrenzt zur Abschätzung des Rückhaltevermögens geeignet ist. Die Einführung von Gruppen mit höherem sterischen Anspruch, erzeugt durch starre, dreidimensionale Strukturen, scheint ein vielversprechender Ansatz für die Verbesserung des Rückhaltevermögens zu sein. Datta und Mitarbeiter [DATTA et al., 2003] erhielten ebenfalls sehr gute Ergebnisse durch die Einführung von Adamantan-Gruppen zur Erhöhung des sterischen Anspruchs ihres Katalysator-Ligandsystems. Auch Janssen et al. [JANSSEN et al., 2010b] konnten mit der Einführung dreidimensionaler Reste auf Basis von Silsesquioxanen hervorragende Rückhalteraten erreichen. Leider ist es bisher nicht gelungen, ein Cupreinderivat mit Adamantoylgruppe zu synthetisieren und auf seine katalytische Aktivität zu untersuchen.

5.7 Katalysatorscreening

Neben der Optimierung der Rückhaltung spielt die katalytische Aktivität der Katalysatorderivate in den beiden Modellreaktionen eine bedeutende Rolle. Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der Katalysatorscreenings für einige Katalysatoren in den gewählten Reaktionen eingegangen.

5.7.1 Michael-Addition

Als erstes Beispiel für eine organokatalytische Reaktion wurde die MICHAEL-Addition von Dimethylmalonat mit trans- β -Nitrostyrol gewählt. Ausgehend von den Arbeiten von Li et al. [Li et al., 2004] war bereits bekannt, dass mit Cuprein als Katalysator hohe Ausbeuten und sehr gute Enantioselektivitäten zu erwarten sind. Ein Schema der MICHAEL-Addition ist in Abbildung 5.22 abgebildet.

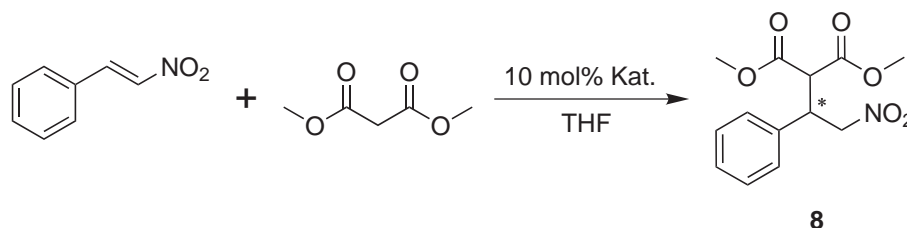


Abbildung 5.22: MICHAEL-Addition von trans- β -Nitrostyrol mit Dimethylmalonat (Reagenzien und Bedingungen: 10 mol% Katalysator, 1 M trans- β -Nitrostyrol, 5 eq. Dimethylmalonat, 36 h)

Auf Grund des geringen Unterschieds zwischen den Molmassen des Produkts **8** mit 281 g/mol und dem Cuprein mit 310 g/mol von $\Delta M = 29$ g/mol wurde versucht, durch Einführung von verschiedenen Estergruppen eine Vergrößerung des Katalysators und somit eine verbesserte Abtrennbarkeit des Katalysators im Anschluss an die Reaktion zu erreichen. Die Synthesen der einzelnen Derivate wurden bereits im Abschnitt 5.4 vorgestellt. In Tabelle 5.6 sind die Ergebnisse der Screeningversuche mit den unterschiedlichen Katalysatoren bei zwei Temperaturen, -18°C und 20°C (RT), und THF als Lösungsmittel dargestellt. Zusätzlich zu den hergestellten Derivaten wurde auch hier das bereits beschriebene, kommerziell erworbene (DHQ)₂AQN und sein Diastereomer, das (DHQD)₂AQN, eingesetzt.

Vergleicht man die Ergebnisse miteinander, so zeigt sich, dass die Cupreinderivate neben hohen Ausbeuten auch die höchste Enantioselektivität aufweisen. Besonders hervorzuheben

Tabelle 5.6: Ergebnisse des Katalysatorscreenings für die MICHAEL-Addition (Reaktionsbedingungen: THF, 10 mol% Katalysator, 1 M trans- β -Nitrostyrol, 5 eq. Dimethylmalonat, 36 h)

Eintrag	Katalysator	T /°C	Ausbeute (HPLC) /%	ee (HPLC) /%
1	-	20	<1	-
2	-	-18	<1	-
3	QN	20	81	10
4	QN	-18	83	9
5	CPN	20	92	86
6	CPN	-18	91	90
7	DHQD ₂ AQN	20	74	5
8	DHQD ₂ AQN	-18	69	8
9	DHQ ₂ AQN	20	85	2
10	DHQ ₂ AQN	-18	85	3
11	BzQN	20	31	5
12	BzQN	-18	34	7
13	BzCPN	20	99	80
14	BzCPN	-18	82	92
15	LauQN	20	26	12
16	LauQN	-18	17	9
17	LauCPN	20	75	91
18	LauCPN	-18	75	95
19	PivQN	20	26	7
20	PivQN	-18	14	5
21	PivCPN	20	78	91
22	PivCPN	-18	78	91
23	AdQN	20	36	12
24	AdQN	-18	8	8
25	TerQN	20	53	8
26	TerQN	-18	33	7
27	TerCPN	20	40	79
28	TerCPN	-18	20	77

sind dabei das BzCPN (**6a**) mit einer Ausbeute von 99 % bei einem ee von 80 % und das LauCPN (**6c**) mit einer moderaten Ausbeute von 75 %, dafür aber einem ee von 95 %. Das TerCPN (**6e**) fällt dabei etwas aus der Reihe. Hier wurden nur sehr geringe Ausbeuten zwischen 20 und 40 % ermittelt. Ein möglicher Grund dafür könnte die geringe Löslichkeit von TerCPN in THF sein, da es im Gegensatz zu den anderen Systemen hier nicht möglich war, 10 mol% vollständig in Lösung zu bringen. Bei den Ansätzen ohne Katalysator konnte nach 36 h keine messbare Ausbeute festgestellt werden. Für die beiden kommerziellen Katalysatoren (DHQ)₂AQN und (DHQD)₂AQN sowie das QN wurden zwar gute Ausbeuten zwischen 69-85 % erhalten, allerdings lagen die ee-Werte hier, wie auch bei den anderen Chininderivaten, meist im einstelligen Prozentbereich. Interessant an dieser Stelle sind die Unterschiede bei den Ausbeuten von QN selbst und den einzelnen Estern des Chinins. Während für QN Ausbeuten von 81-83 % erhalten wurden, liegen die Ausbeuten für BzQN, LauQN, PivQN, AdQN nur bei 8-34 %. Dieser starke Abfall der Ausbeute könnte ein weiterer Hinweis auf die bereits diskutierte Konformationsänderung durch Einführung eines Esters an 9-C-Position sein und auf einen damit verbundenen Aktivitätsverlust hindeuten [DIJKSTRA et al., 1989].

Bei der Abhängigkeit der erhaltenen Ergebnisse von der gewählten Temperatur wurden nur geringe Unterschiede beobachtet. Im Falle der Reaktionsansätze bei -18 °C war generell der ee, bei den Reaktionsansätzen bei 20 °C die Ausbeute etwas erhöht. Für weitere Versuche wurde deshalb aufgrund einer einfacheren Prozessführung und geringeren Viskosität des Lösungsmittels eine Temperatur von 20 °C (RT) gewählt.

5.7.2 Henry-Reaktion

Als zweites Beispiel wurde die asymmetrische HENRY-Reaktion von Ethylpyruvat mit Nitromethan gewählt, bei der sich ein kleines, hochfunktionalisiertes Produkt ergibt. In der Literatur wurde BzCPN als bevorzugter Katalysator angegeben [LI et al., 2006]. Die Ausgangsbedingungen für eine effektive Trennung des Katalysators vom Produkt nach erfolgter Umsetzung sind in diesem Fall bei BzCPN, mit einer Masse von 415 g/mol und dem Produkt **9**, mit einer molaren Masse von 177 g/mol und einem daraus resultierenden $\Delta M = 238$ g/mol, wesentlich günstiger. Die Reaktion ist in Abbildung 5.23 wiedergegeben.

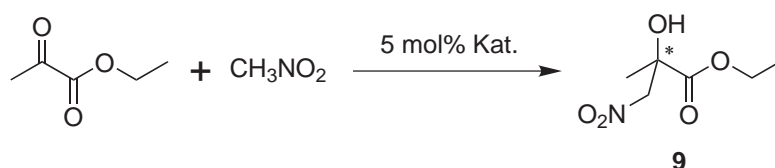


Abbildung 5.23: HENRY-Reaktion von Ethylpyruvat mit Nitromethan (Reagenzien und Bedingungen: DCM/THF, 1 M Ethylpyruvat, 5 mol% Katalysator, 10 eq. Nitromethan, 12 h)

Für eine Durchführung der Reaktion und anschließende Filtration im Membranreaktor wurden zunächst die Einflüsse des Lösungsmittels und der Temperatur zur Optimierung der Bedingungen untersucht. In der Literatur wurde diese Reaktion in Dichlormethan (DCM) als Lösungsmittel durchgeführt [LI et al., 2006]. Die Membranen der DM-Serie sind allerdings nicht stabil in chlorierten Lösungsmitteln. Als alternatives Lösungsmittel wurde THF getestet. Des Weiteren wurde der Einfluss der Temperatur untersucht. Wie bereits bei den Screenings zur MICHAEL-Addition erwähnt, hat die Temperatur einen starken Einfluss auf die Viskosität des Lösungsmittels. In Abbildung 5.24 sind einige Werte aus der Literatur für die dynamische Viskosität von THF bei unterschiedlichen Temperaturen dargestellt [LIDE, 2010].

Es zeigt sich, dass durch die Erhöhung der Temperatur von -18°C auf 25°C nahezu eine Halbierung der dynamischen Viskosität erreicht werden kann. Im Kapitel 5.2.2 zum Lösungsmiteleinfluss wurde aufgezeigt, dass die Viskosität des Lösungsmittels den Permeatfluss wesentlich bestimmt, somit also eine niedrige Viskosität angestrebt wird. Eine Reaktion bei Raumtemperatur würde zudem die Reaktionsführung wesentlich vereinfachen. Die Ergebnisse zur Untersuchung des Lösungsmittel- und Temperatureinflusses sind in Tabelle 5.7 wiedergegeben.

Für die Ansätze mit THF wurden im Vergleich zum DCM etwas geringere Ausbeuten aber leicht erhöhte Enantiomerenüberschüsse erhalten. Für die Temperaturänderung von -18°C

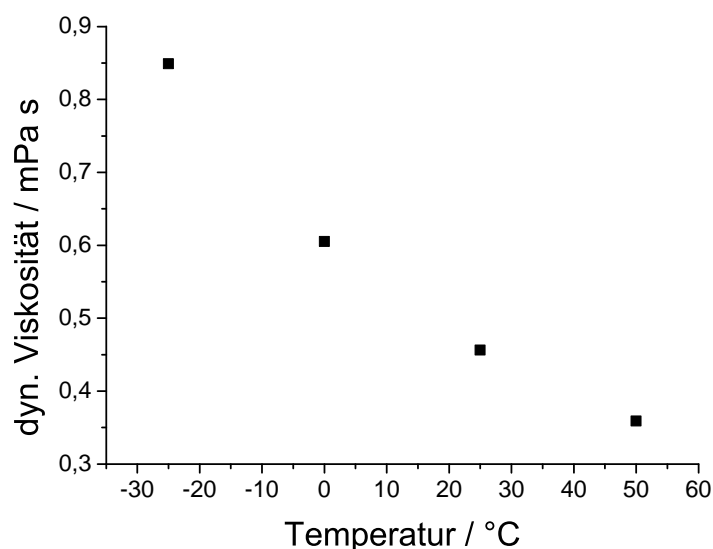


Abbildung 5.24: Temperaturabhängigkeit der Viskosität von THF [LIDE, 2010].

Tabelle 5.7: Einfluss der Temperatur und des Lösungsmittels (Reaktionsbedingungen: 5 mol% Katalysator, 1 M Ethylpyruvat, 10 eq. Nitromethan, 12 h)

Nr.	Katalysator	Lösungsmittel	T	Ausbeute (HPLC)	ee (HPLC)
			/ °C	/ %	/ %
1	BzCPN	DCM	-18	93	91
2	BzCPN	DCM	20	92	87
3	BzCPN	THF	-18	90	94
4	BzCPN	THF	20	90	91

auf 20 °C ergaben sich, wie auch schon zuvor bei der MICHAEL-Addition beobachtet, eine Erhöhung beziehungsweise ein Gleichbleiben der Ausbeute und ein geringes Absinken des ee-Wertes. Anhand der erhaltenen Ergebnisse wird deutlich, dass ein Wechsel des Lösungsmittels von DCM zu THF und die Erhöhung der Temperatur von -18 °C auf 20 °C nur geringe Einbußen im Bereich der Enantioselektivität und der Ausbeute nach sich ziehen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde daher für das erweiterte Screening THF als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 20 °C gewählt. Tabelle 5.8 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Bei den Chininderivaten QN, BzQN und TerQN wurden Ausbeuten im Bereich von 7 bis 65 % und nur geringe Enantioselektivitäten mit ee-Werten zwischen 8-19 % und bei den Ansätzen ohne Katalysator keine quantifizierbaren Ausbeuten erhalten. Auch für die

Tabelle 5.8: Ergebnisse des Katalysatorscreenings für die HENRY-Reaktion (Reaktionsbedingungen: THF, 5 mol% Katalysator, 1 M Ethylpyruvat, 10 eq. Nitromethan, 12 h)

Eintrag	Katalysator	T /°C	Ausbeute /%	ee /%
1	-	20	<1	-
2	QN	20	65	19
3	BzQN	20	7	8
4	BzCPN	20	90	90
5	LauCPN	20	>99	90
6	TerQN	20	17	13
7	TerCPN	20	57	88

HENRY-Reaktion erwiesen sich die Cupreinderivate als bevorzugte Katalysatoren. BzCPN und LauCPN zeigten mit Ausbeuten von 90 bzw. >99 % und ee-Werten von 90 % sehr gute Ergebnisse, für das TerCPN wurde ein guter ee von 88 % festgestellt, die erzielte Ausbeute lag allerdings nur bei 57 %. Ein möglicher Grund dafür könnte auch hier die geringe Löslichkeit des TerCPNs in THF sein.

5.8 Filtration der Reaktionssysteme

Abschließend zu den Arbeiten zur Filtration und Molmassenvergrößerung wurden Versuche zur Rückhaltung des Katalysators und Abtrennung des Produkts aus der Reaktionsmischung für beide Testsysteme durchgeführt. Durch die gute Verfügbarkeit und die hohe katalytische Aktivität wurde das BzCPN als Katalysator gewählt. Das Schema in Abbildung 5.25 zeigt diesen Prozess anhand der HENRY-Reaktion.

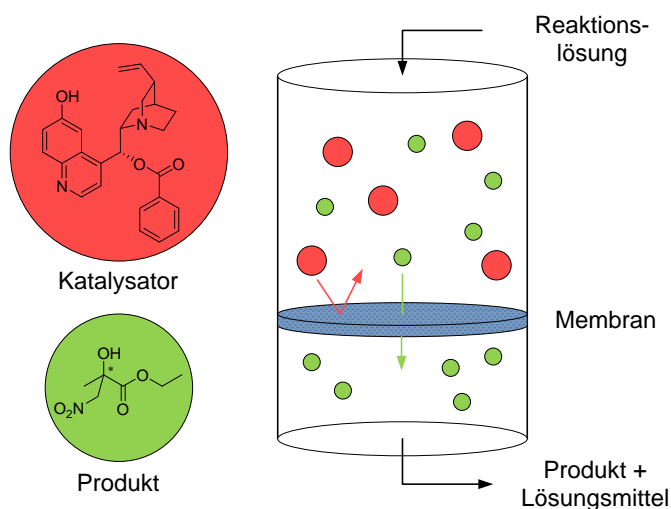


Abbildung 5.25: Filtration der Postreaktionsmischung am Beispiel der HENRY-Reaktion

Im Gegensatz zu den Versuchen zur membrangestützten Aufreinigung der Katalysatoren lag der Schwerpunkt auf der Gewinnung eines möglichst reinen Produkts bei guter Rückhaltung des aktiven Katalysators.

5.8.1 Membranwahl

Basierend auf den Versuchen mit der Membran DM 300 und BzCPN wurden für die Abtrennung des Produkts vom Katalysator nach erfolgter Reaktion weitere Filtrationsversuche durchgeführt. Mit einer Erniedrigung des MWCOs von 300 g/mol auf 200 g/mol bzw. 150 g/mol sollte ein Anstieg des Rückhalts zu erwarten sein. Die Ergebnisse für die Membranen der DM-Serie sind in Abbildung 5.26 wiedergegeben und bestätigen das vermutete Verhalten.

Die Retention für BzCPN ist von 96,7 % für die Membran DM 300 auf 97,5 % für die Membran DM 200 und auf 99,9 % für die DM 150 angestiegen. Die Unterschiede wirken auf den ersten Blick unbedeutend gering, betrachtet man aber die Rückhalte in Zusammenhang

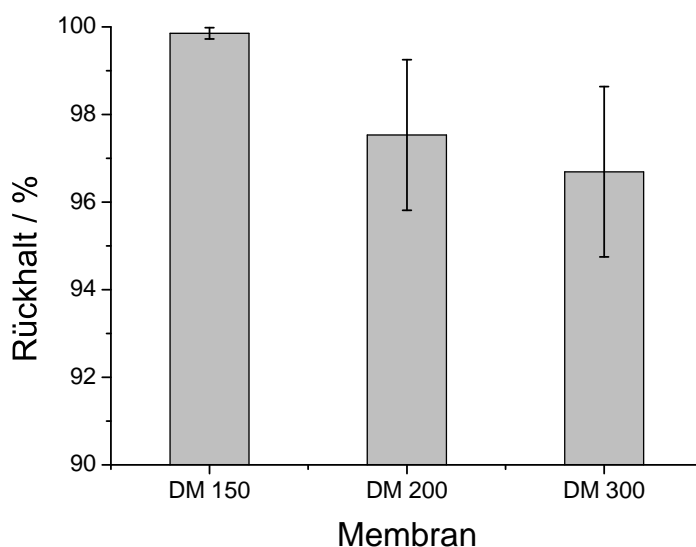


Abbildung 5.26: Rückhalt von BzCPN mit Membranen der DM-Serie (Filtrationsbedingungen: BZ, THF, 0,01 M, BzCPN, 25 °C (RT), 30 bar, Rührer: 500 U/min)

mit einer wiederholten Filtration, so wird der Unterschied deutlich. In Abbildung 5.27 sind analog zu den Berechnungen im Kapitel 5.5, Ausspülkurven für die erhaltenen Retentionen des BzCPNs wiedergegeben.

Während nach fünf Filtrationen bei einem Rückhalt von 99,9 % noch über 99 % der Ausgangsmenge vorhanden sind, ist der Prozentsatz schon auf 84 % beziehungsweise 80 % für die Rückhalte von 97,5 % und 96,7 % abgefallen. Die Rückhaltung des Katalysators ist allerdings nicht allein ausschlaggebend für die Wahl einer geeigneten Membran. Auch die Retention des Produkts muss für eine effektive Trennung berücksichtigt werden.

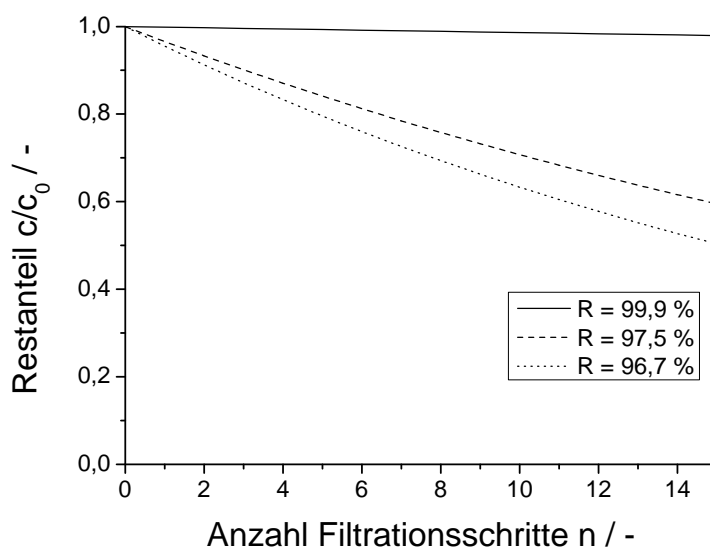


Abbildung 5.27: Berechnete Ausspülkurven für eine diskontinuierliche Diafiltration von BzCPN

5.8.2 Michael-Addition

Für das Produkt der MICHAEL-Addition (**8**) als Einzelsubstanz mit einer molaren Masse von 281 g/mol wurden ebenfalls Filtrationsversuche mit den genannten Membranen durchgeführt. Vergleichend zu den erhaltenen Ergebnissen für die Filtration von BzCPN sind die Daten im Diagramm in Abbildung 5.28 zu sehen.

Für die Filtrationen mit den Membranen DM 150 und 200 wurden Rückhalte über 90 % gemessen. Sie lagen damit sehr nahe an den Werten, die für das BzCPN resultierten. Erst für die Membran DM 300 wurde mit einem Rückhalt von 68 % eine größere Differenz von 29 Prozentpunkten im Vergleich zum Katalysator ermittelt. Durch die Umstellung des Herstellers auf eine neue Charge (T1) und die damit einhergehende Veränderung des Permeatflusses von THF konnte diese Membran nicht für die Abtrennung eingesetzt werden. Bei den anderen Membranen zeigt sich, dass durch die relativ hohe molare Masse des Produkts **8** mit 281 g/mol und der daraus resultierenden geringen Molmassendifferenz von $\Delta M = 134$ g/mol keine effiziente Trennung zu erwarten ist. Im Rahmen der Diplomarbeit von Julia Großeheilmann [GROSSEHEILMANN, 2012] wurden Versuche mit der MICHAEL-Addition und der Membran DM 200 durchgeführt. Dazu wurde ein vergrößerter Reaktionsansatz mit 50 ml Gesamtvolumen, einer Konzentration von 0,5 M trans- β -nitrostyrol und 5 eq. Dimethylmalonat sowie 10 mol% BzCPN (in Bezug auf die Styrolkomponente) zur Reaktion gebracht und anschlie-

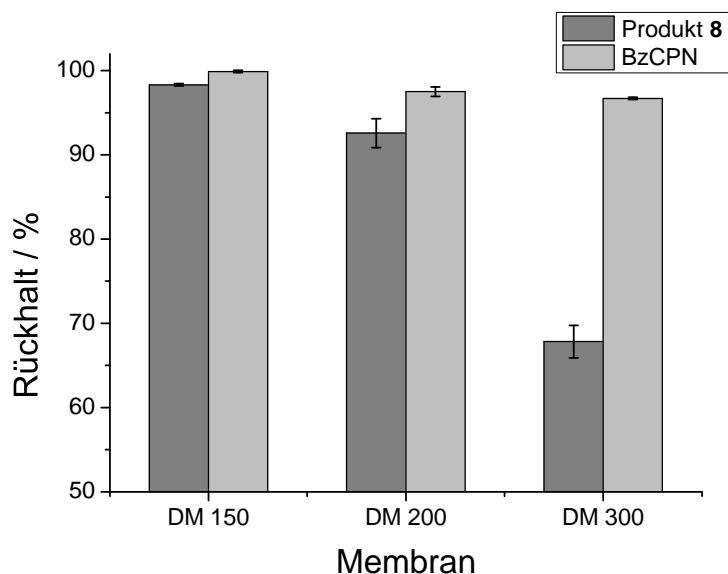


Abbildung 5.28: Vergleich der Rückhalte für das Produkt **8** der MICHAEL-Addition und den Katalysator BzCPN, jeweils einzeln filtriert (Filtrationsbedingungen: FZ (Prod. **8**), BZ (BzCPN), THF, 0,01 M, 20 °C, 30 bar)

ßend mit THF auf 200 ml verdünnt und filtriert. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Einzelsubstanzen wurde bei der Filtration der Postreaktionsmischung für das Produkt **8** eine Rückhaltung von 56 % und das BzCPN eine Rückhaltung von 74 % ermittelt. Nach dem erneuten Befüllen des Membranreaktors mit frischen Edukten und Lösungsmittel und der Wiederholung der Filtration mit der gleichen Membran fielen diese Werte sogar auf 30 % für **8** und 35 % für das BzCPN ab. Die Veränderung der Membran durch die Reaktionslösung beziehungsweise einzelne Inhaltsstoffe könnte hierfür ein Grund sein. Szekely et al. [SZEKELY et al., 2011] untersuchten den Einfluss der Peroxidgehalts in THF auf die Membraneigenschaften. Sie fanden eine starke Abnahme der Retention mit steigendem Peroxidanteil für die Membran SolSep NF010206. Eine mögliche Bildung an Peroxiden während der Reaktion unter normaler Atmosphäre und der Filtrationsschritte könnte somit auch hier einen wichtigen Faktor darstellen, für eine genaue Aussage müssten allerdings weitere Untersuchungen vorgenommen werden.

5.8.3 Henry-Reaktion

Bei dem Beispiel der HENRY-Reaktion besitzt das Produkt **9** lediglich eine molare Masse von 177 g/mol. Hier ist die Molmassendifferenz zwischen Produkt und Katalysator ΔM mit

238 g/mol wesentlich aussichtsreicher. Es wurden zunächst Filtrationen mit dem Produkt **9** als Einzelsubstanz durchgeführt. Anhand vorangegangener Experimente mit anderen Systemen wurden dafür die Membranen DM 200 und DM 300 gewählt. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 5.9 aufgezeigt.

Tabelle 5.9: Daten zur Filtration des Produkts **9** mit den Membranen DM 200 und DM 300 (Filtrationsbedingungen: BZ, THF, 0,01 M, 20 °C, 30 bar, Rührer: 500 U/min)

Nr.	Analyt	M /g/mol	c _{Analyt} /mol/l	Membran	Rückhalt /%
1	Produkt 9	177	0,01	DM 200	59
2	Produkt 9	177	0,01	DM 300	57

In den Filtrationsversuchen konnte ein Rückhalt von 59 % mit der Membran DM 200 und 57 % mit der Membran DM 300 erhalten werden. Für die weitergehenden Versuche wurde die Membran DM 200 gewählt. Die DM 300 konnte durch die bereits erwähnte Chargenänderung (T1) nicht mehr eingesetzt werden.

Die Versuche zur Rezyklierung des BzCPNs und der Abtrennung des Produktes **9** wurden nach der im Abschnitt 4.8 beschriebenen Methode durchgeführt. Die Abbildung 5.29 zeigt den Verlauf der Stoffmenge des Produkts während der einzelnen Prozessschritte.

Anhand des Diagramms wird ersichtlich, dass nach dem Filtrationsschritt noch etwa 51 % des synthetisierten Produkts in der Zelle verblieben sind. Die Differenz von 49 % (39 % isolierte Ausbeute) von Produkt **9** wurde über den Permeatfluss aus der Zelle gespült. Um die Aktivität des Katalysators im Anschluß an den Filtrationsschritt zu überprüfen, wurde frisches Substrat (14 mmol Ethylpyruvat, 10 ml Nitromethan) zu der Lösung in die Zelle gegeben und wieder für 12 h gerührt. Anschließend erfolgte eine erneute Probennahme. Die erhaltenen Ergebnisse für den Batch 2 sind zum Vergleich mit dem Batch 1 in Tabelle 5.10 dargestellt, wobei R_P den Rückhaltes des Produkts **9** und R_C den Rückhalt des Katalysators BzCPN darstellt.

Tabelle 5.10: Ergebnisse für die HENRY-Reaktion im Membranreaktor

Batch	ee /%	Reaktionszeit /h	Ausbeute (HPLC) /%	Ausbeute (isol.) /%	R_P /%	R_C /%
1	90	12	80	39	59	97
2	90	12	80	n.b.	n.b.	n.b.

Mit einem ee von 90 % und einer Ausbeute von 80 %, bestimmt über HPLC-Messung, sind

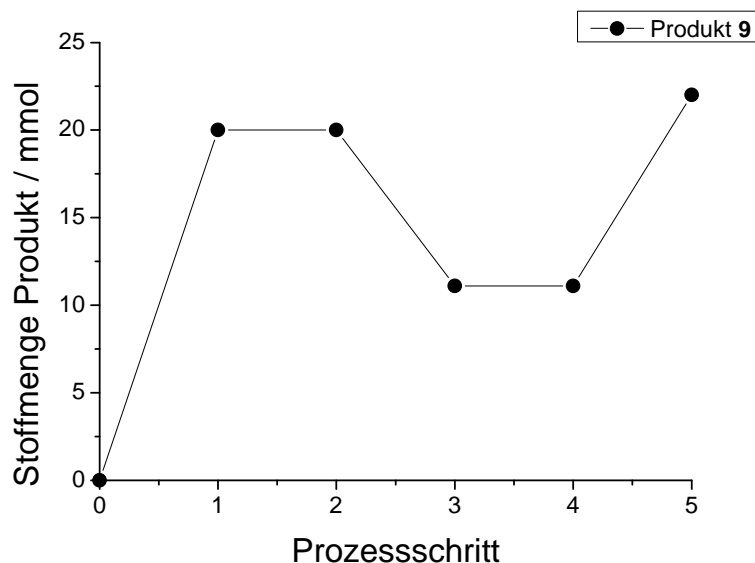


Abbildung 5.29: Stoffmenge des Produkts im Reaktionsgefäß und der Filtrationszelle bei unterschiedlichen Prozessschritten (0 - Start der Reaktion (Batch 1) 25 mmol Ethylpyruvat, 10 ml Nitromethan; 1 - Ende der Reaktion (Batch 1)/ Filtrationszelle wird befüllt; 2 - Start der Filtration; 3 - Ende der Filtration; 4 - Auffüllen der Zelle mit Edukten (14 mmol Ethylpyruvat, 10 ml Nitromethan); 5 - Ende der Reaktion (Batch 2))

keine Abweichungen von Batch 2 zu Batch 1 zu erkennen. Der Katalysator ist auch nach der Filtration aktiv und kann für weitere Umsetzungen eingesetzt werden. Aufgrund von Problemen hinsichtlich der Membranstabilität konnte allerdings mit der eingesetzten Membran kein zweiter Filtrationsschritt durchgeführt werden. Die genauen Umstände konnten bislang nicht aufgeklärt werden, wie bei der MICHAEL-Addition wäre auch hier eine Beeinträchtigung durch die Entstehung von Peroxiden durch Verwendung von THF denkbar. Zur Rückgewinnung des Katalysators wurde die Reaktionsmischung säulenchromatographisch aufgereinigt. Der Katalysator zeigte keine strukturellen Änderungen im ^1H NMR-Spektrum und konnte erneut eingesetzt werden. Im Vergleich zur HPLC-Ausbeute von 80 % konnten 39 % des Produkts über ONF isoliert werden. Die Ermittlung der isolierten Ausbeute erfolgte dabei durch die Entfernung des Lösungsmittels vom Permeat und die Auswägung des Rückstandes. Zusätzlich wurde der Rückstand durch NMR-Messungen zur Identitäts- und Reinheitsbestimmung untersucht. Die erhaltenen ^1H NMR-Spektren und Ergebnisse der HPLC-Messungen lagen in guter Übereinstimmung, es konnte eine Reinheit des Produkts im Rückstand von 93 % festgestellt werden. Einige Signale in den Spektren konnten dem Katalysator als Be-

standteil der Verunreinigungen zugeordnet werden. Zur Entfernung des permeierten BzCPNs und weiteren Aufreinigung des Produkts wäre eine erneute Filtration denkbar. Teile der Ergebnisse in diesem Kapitel wurden zeitgleich zur Anfertigung der Dissertation als Publikation eingereicht.

6 Diskussion & Ausblick

Die ONF bietet, im Gegensatz zu den klassischen Trennmethoden wie etwa Kristallisation oder Destillation, eine vielversprechende Alternative für Trennprobleme in organischen Lösungsmitteln. Da kein Phasenübergang notwendig ist, ist das Verfahren energetisch günstiger und für die Substanzen weniger belastend. Die kommerziell verfügbaren Membranen der DM-Serie und die GMT-oNF-2 Membran von GMT zeigten ein hohes Potential für die Anwendung in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Es konnte allerdings für mehrere Lösungsmittel, darunter auch Ethylacetat, Diethylether, MTBE kein nennenswerter Fluss mit den DM-Membranen erhalten werden, obwohl die eingesetzten Membranen für diese Lösungsmittel vom Hersteller freigegeben wurden.

Basierend auf den erhaltenen Permeatflüssen scheinen vor allem die Parameter der dynamischen Viskosität und der Polarität und weniger die Quellung des Membranpolymers einen Einfluss auf den Permeatfluss zu haben. Mit einem semi-empirischen Transportmodell, basierend auf einem Ansatz von Darvishmanesh et al., konnten diese Effekte für die Membran DM 300 (T1) in einem Permeabilitätskoeffizienten zusammengefasst und der Permeatfluss modelliert werden [DARVISHMANESH et al., 2009]. Die Werte der experimentell ermittelten und der modellierten Flüsse sind in Abbildung 6.1 wiedergegeben. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Werten. Auch die Mischung aus Methanol / THF mit gleichen Massenanteilen kann durch das Modell beschrieben werden. Für eine weitere Bestätigung des gefundenen Zusammenhangs wäre die Untersuchung weiterer Lösungsmittel und deren Mischungen ein interessanter Ansatz.

Auch der Rückhalt für Chinin mit der DM (T1) Membran zeigte eine starke Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Während mit Ethanol und THF Rückhalte von 83-90 % erhalten wurden, stieg der Rückhalt durch Einsatz von Methanol, Aceton oder der Mischung von THF/ Methanol auf Werte von 98-99 % und lag dabei deutlich über dem vom Hersteller angegebenen MWCO. Es zeigte sich dabei, dass Methanol, Aceton und Mischungen bevorzugte Filtrationsmedien für den Membrantyp (T1) darstellen, da sie einen hohen Permeatfluss erzielten aber auch erhöhte Rückhalte für das Chinin aufzeigten.

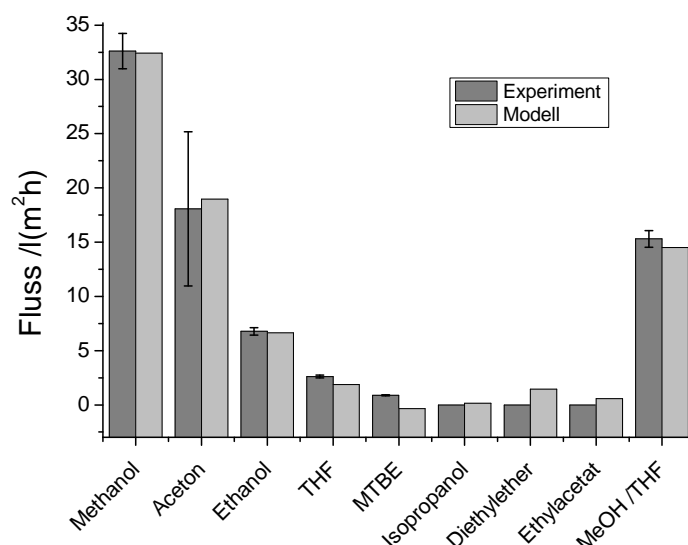
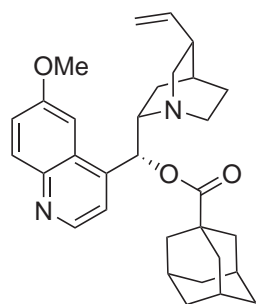
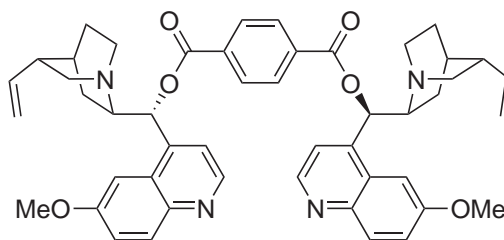


Abbildung 6.1: Vergleich der experimentell ermittelten und modellierten Permeatflüsse für unterschiedliche Lösungsmittel mit der Membran DM 300 (T1)

Bedingt durch den für eine effiziente Abtrennung ungenügenden Rückhalt von 90 % für Chinin in THF mit der Membran DM 300 wurden verschiedene Estergruppen an 9-C-Position des Chininmoleküls zur Untersuchung des sterischen Einflusses und der Molmassenvergrößerung auf die Retention eingeführt. Darüber hinaus wurden durch die Modifikation neue, aktive Katalysatoren für beide Modellreaktionen gewonnen. Es konnten alle Zielverbindungen mit Ausbeuten zwischen 33 und 98 % erhalten werden. Interessant ist dabei, dass die Retention durch Einführung einer Benzoylgruppe mit einer molaren Masse von rund 100 g/mol zu einer Steigerung um 7 Prozentpunkte von 90 % auf 97 % führte. Es ist anzunehmen, dass die Erhöhung nicht allein durch die Vergrößerung der Molekülmasse, sondern ebenfalls durch sterische Effekte sowie die Änderung der Konformation des ChininGrundkörpers bedingt ist. Wesentlich deutlicher wird dieser Effekt durch den Vergleich der Retentionen von AdQN und TerQN mit der Membran DM 500. Die Strukturen sind in Abbildung 6.2 wiedergegeben. Durch Einführung der starren dreidimensionalen Käfigstruktur des Adamantanrestes kommt es zu einer wesentlichen Steigerung des Rückhaltevermögens auf 99 % im Vergleich zum TerQN mit 76 % trotz höherer Molmasse [JANSSEN et al., 2011]. Es wird ersichtlich, dass die Steigerung des sterischen Anspruchs bei der Einführung neuer Gruppen als Strategie zur Verbesserung des Rückhaltes der Erhöhung der Molmasse durch Dimerisierung zu bevorzugen ist. Für eine weitere Steigerung des Rückhaltes wäre eine zusätzliche Funktionalisierung des Chinins bzw. Cu-



AdQN (3e)
M = 486,7 g/mol



TerQN (3d)
M = 778,9 g/mol

Abbildung 6.2: Strukturen von AdQN und TerQN

preins an der Doppelbindung am Chinuklidinring denkbar. Hodge et al. [HODGE et al., 1985] zeigten gute Möglichkeiten durch die radikalische Addition von Thiolen unter Einsatz von Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN) als Radikalstarter auf. Ein Schema der Reaktion mit Chinin ist in Abbildung 6.3 zu sehen.

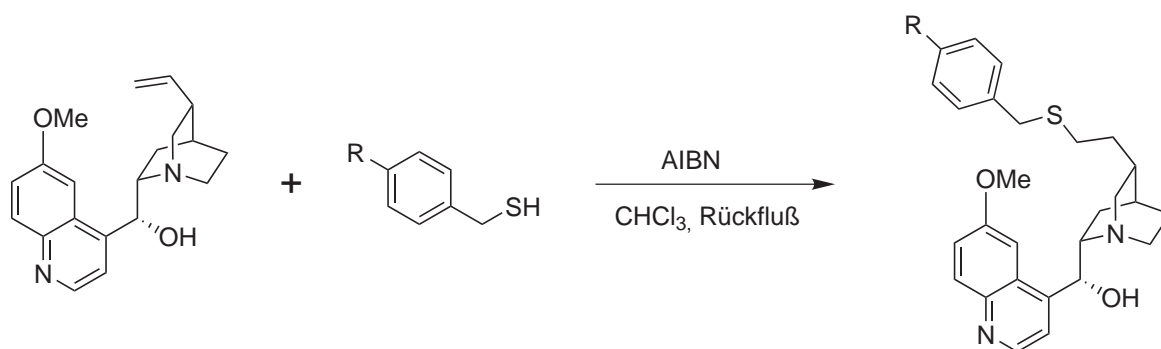


Abbildung 6.3: Funktionalisierung von Chinin durch radikalische Addition von Thiolen [HODGE et al., 1985]

Die weitere Umsetzung der Chininderivate zum jeweiligen Cuprein sollte ursprünglich durch Spaltung des Ethers an der 6'-C-Position mit BBr₃ erfolgen, allerdings konnten auf diesem Wege nur das BzCPN und PivCPN hergestellt werden [SHI et al., 2007]. Als Nebenreaktion trat die Abspaltung der Estergruppe an 9-C-Position vermehrt auf. Alternativ dazu konnten die anderen Cupreine über eine vierstufige Reaktion hergestellt werden [LI et al., 2006]. Einzige Ausnahme bildete das Derivat mit der Adamantoylgruppe, für das kein Cuprein auf beiden Synthesewegen erhalten wurde. Alle Katalysatoroderivate wurden in Screenings für die

MICHAEL-Addition und die HENRY-Reaktion einbezogen. Besonders die entsprechenden Cu-preinderivate zeigten dabei hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse für beide Reaktionstypen. Die Art der eingeführten Estergruppe spielte nur eine sehr begrenzte Rolle für die katalytische Aktivität, was an dieser Stelle weitere Modifikationen ermöglichen könnte.

Die Nutzbarkeit der OSN zur Aufreinigung molmassenvergrößerter Chininderivate als Alternative bzw. Ergänzung zur herkömmlichen Säulenchromatographie konnte ebenfalls demonstriert werden. Die durch Reste an Säure verunreinigten Esterderivate PivQN, LauQN, AdQN wurden durch Einsatz der DM 200 Membran in einer diskontinuierlichen Diafiltration in erhöhter Reinheit erhalten. Anhand der Retentionsbestimmungen der Einzelkomponenten konnte die Trennung am Beispiel von PivQN gut vorausberechnet werden. Ein grundlegender Ansatz für die Simulation von anderen Modellsubstanzen zur Abschätzung einer Trennung ohne vorherige Membranscreenings fehlt aber bislang für eine allgemeinere Anwendung.

Ein generelles Problem für den Einsatz von Polymermembranen zeigen Unterschiede bedingt durch Produktionschargen. Im Fall der Chargen DM und DM (T1) ergab sich besonders bei der DM 300 eine sehr starke Veränderung des Permeatflusses für THF. Die Einsetzbarkeit und die Filtrationseigenschaften müssen folglich bei jedem Wechsel der Herstellungsserie erneut überprüft werden. Die Langzeitstabilität ist ein zusätzliches Kriterium für den Einsatz von Membranen in der Reaktionstechnik. Gerade bei den Versuchen zur Katalysatorabtrennung aus der Reaktionslösung wurden erhebliche Schwächen des Materials deutlich, so dass jeweils nur ein Filtrationsschritt möglich war. Ob dieser Effekt allein durch fehlende Kompatibilität der Membran DM 200 mit dem Lösungsmittel THF oder durch andere Faktoren, wie etwa Nebenreaktionen des Materials mit den Reaktanden, Produkten oder möglicherweise gebildeten Peroxiden, auftritt, bedarf dabei weiterer Untersuchungen.

Für beide Testreaktionen wurden Versuche zur Abtrennung bzw. Rezyklierung des Katalysators durchgeführt. Im Falle der MICHAEL-Addition von Dimethylmalonat und trans- β -Nitrostyrol mit einer Molmassendifferenz von 134 g/mol zwischen Katalysator und Reaktionsprodukt konnte keine effektive Trennung des Katalysators vom Produkt erhalten werden. Anders hingegen für die HENRY-Reaktion von Ethylpyruvat und Nitromethan, katalysiert durch BzCPN. Bedingt durch den größeren Unterschied zwischen Produkt und Katalysator von $\Delta M = 238$ g/mol wurde das Produkt lediglich mit 59 %, der Katalysator hingegen mit 97 % von der Membran DM 200 zurückgehalten. Durch einen Filtrationsschritt konnten so 50 % des gebildeten Produkts mit dem Permeat isoliert werden. Nach Entfernung des Lösungsmittels und nicht umgesetzten Nitromethans im Vakuum wurde das Produkt mit einer Reinheit von 93 % und einem ee von 90 % erhalten. Die erneute Umsetzung von Edukten zu

dem entsprechenden Produkt mit gleichbleibender Ausbeute und es bestätigte die Aktivität des Katalysators nach der Filtration. Eine erneute Filtration war allerdings aufgrund der fehlenden Membranstabilität nicht möglich. Die Durchführung in einem alternativen Lösungsmittel, wie Aceton oder einer Mischung aus Methanol/THF, könnte sich positiv auf die Membranstabilität auswirken, allerdings liegen bislang keine Screeningergebnisse für die Aktivität des Katalysators in diesen Medien vor. Der Einsatz von keramischen Membranen wäre eine weitere, zu untersuchende Möglichkeit, um eine wiederholte Filtration zu ermöglichen. Am Beispiel der HENRY-Reaktion wird das Potential der ONF zur Abtrennung bereits deutlich. Der Katalysator kann nach erfolgter Reaktion zu großen Anteilen wiedergewonnen und für einen erneuten Reaktionszyklus eingesetzt werden. Die Kombination höherer Katalysatorkonzentrationen >10 mol% mit der Rückgewinnung des Katalysators durch ONF wäre somit ein interessanter Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen in Bezug auf eine verminderte Reaktionszeit und eine erhöhte Ausbeute an Produkt.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden kommerziell erhältliche Membranen auf ihre Anwendbarkeit in unterschiedlichen Lösungsmittelsystemen zur Rückhaltung verschiedener Chininderivate untersucht. Die eingesetzten Membranen zeigten gute Permeatflüsse und moderate bis sehr gute Rückhalte zwischen 78-99 % für Chinin, gelöst in Methanol, Ethanol, Aceton und THF als Filtrationsmedien. Die Permeatflüsse konnten durch ein semi-empirisches Modell beschrieben werden.

Durch Veresterung des Chinins an der OH-Gruppe in 9-C-Position wurden mit sechs Säurechloriden Derivate mit unterschiedlicher molarer Masse und sterischem Anspruch dargestellt. Für fünf Derivate konnte ebenfalls das entsprechende Cupreinderivat durch zwei verschiedene Syntheserouten erhalten werden. Bei der Aufarbeitung der Derivate PivQN, LauQN und AdQN konnte die ONF zur Abtrennung von Verunreinigungen nach erfolgter Synthese und unvollständiger Aufreinigung über Säulenchromatographie erfolgreich eingesetzt werden. Die erhaltenen Derivate wurden in Screenings auf ihre katalytische Aktivität in beiden Testreaktionen, der MICHAEL-Addition von Dimethylmalonat und trans- β -Nitrostyrol und der HENRY-Reaktion von Ethylpyruvat mit Nitromethan, untersucht. Für die Cupreinderivate wurden dabei sehr gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erhalten.

Durch die Einführung einer Benzoyl- und Adamantoylgruppe in das Chininmolekül konnte die Rückhaltung aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs im Vergleich zum einfachen Chinin wesentlich gesteigert werden.

Am Beispiel der HENRY-Reaktion wurde das Potential der ONF für die Katalysatorabtrennung deutlich. Während das gebildete Produkt mit einem Rückhalt von 59 % über das Permeat ausgespült und isoliert werden konnte, wurde der Katalysator mit einer Rate von 97 % zurückgehalten. Die erneute Umsetzung von Edukten zu dem entsprechenden Produkt mit gleichbleibender Ausbeute und ee bestätigte die Aktivität des Katalysators nach der Filtration.

Literaturverzeichnis

- [ABELS et al., 2012] ABELS, C., C. REDEPENNING, A. MOLL, T. MELIN und M. WESSLING (2012). *Simple purification of ionic liquid solvents by nanofiltration in biorefining of lignocellulosic substrates*. Journal of Membrane Science, 405-406:1–10.
- [ALVAREZ-CASAO et al., 2011] ALVAREZ-CASAO, Y., E. MARQUES-LOPEZ und R. HERRERA (2011). *Organocatalytic Enantioselective Henry Reactions*. Symmetry, 3(2):220–245.
- [BANDINI et al., 2008] BANDINI, M., R. SINISI und A. UMANI-RONCHI (2008). *Enantioselective organocatalyzed Henry reaction with fluoromethyl ketones*. Chemical Communications, (36):4360–4362.
- [BECKER und SHARPLESS, 2006] BECKER, H. und K. B. SHARPLESS (2006). *Eine neue Ligandenklasse für die asymmetrische Dihydroxylierung von Olefinen*. Angewandte Chemie, 108(4):447–449.
- [BEHR und FÄNGEWISCH, 2001] BEHR, A. und C. FÄNGEWISCH (2001). *Temperaturgesteuerte Lösungsmittelsysteme - Ein alternatives Konzept zum Recycling homogener Übergangsmetallkatalysatoren*. Chemie Ingenieur Technik, 73(7):874–878.
- [BERKESSEL und GRÖGER, 2005] BERKESSEL, A. und H. GRÖGER (2005). *Asymmetric organocatalysis*. Wiley VCH Verlag, Weinheim.
- [BERNER et al., 2002] BERNER, O.M., L. TEDESCHI und D. ENDERS (2002). *Asymmetric Michael additions to nitroalkenes*. European Journal of Organic Chemistry, 2002(12):1877–1894.
- [BEYER et al., 2004] BEYER, H., W. WALTER und W. FRANKE (2004). *Lehrbuch der Organischen Chemie. Überarbeitete Auflage mit 155 Abbildungen und 24 Tabellen*. S. Hirzel Verlag. Stuttgart, 24. Aufl.

- [BLASER et al., 2005] BLASER, H. U., B. PUGIN und F. SPINDLER (2005). *Progress in enantioselective catalysis assessed from an industrial point of view*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 231(1):1–20.
- [BLASER et al., 2001] BLASER, H. U., F. SPINDLER und M. STUDER (2001). *Enantioselective catalysis in fine chemicals production*. Applied Catalysis A: General, 221(1):119–143.
- [BOAM und NOZARI, 2006] BOAM, A. und A. NOZARI (2006). *Fine chemical: OSN - a lower energy alternative*. Filtration & Separation, 43(3):46–48.
- [BOUZAS et al., 2000] BOUZAS, A., M. BURGUE, J. MONTON und R. MUNOZ (2000). *Densities, viscosities, and refractive indices of the binary systems methyl tert-butyl ether+ 2-methylpentane, + 3-methylpentane, + 2, 3-dimethylpentane, and + 2, 2, 4-trimethylpentane at 298.15 K*. Journal of Chemical & Engineering Data, 45(2):331–333.
- [BRAJE et al., 1998] BRAJE, W., J. FRACKENPOHL, P. LANGER und H. M. R. HOFFMANN (1998). *Synthesis of oxazastiranes and their homo- and bishomo-analogues from quinine - Medium ring systems derived from cinchona alkaloids*. Tetrahedron, 54(14):3495–3512.
- [BRÜCKNER, 1996] BRÜCKNER, R. (1996). *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Bd. 1. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.
- [BREDIG und FISKE, 1912] BREDIG, G. und P. FISKE (1912). *Durch Katalysatoren bewirkte asymmetrische Synthese*. Biochemische Zeitschrift, 46:7–23.
- [BRINKMANN et al., 1999] BRINKMANN, N., D. GIEBEL, G. LOHMER, M. REETZ und U. KRAGL (1999). *Allylic substitution with dendritic palladium catalysts in a continuously operating membrane reactor*. Journal of Catalysis, 183(2):163–168.
- [VAN DER BRUGGEN et al., 2008] BRUGGEN, B. VAN DER, M. MÄNTTÄRI und M. NYSTRÖM (2008). *Drawbacks of applying nanofiltration and how to avoid them: A review*. Separation and Purification Technology, 63(2):251–263.
- [CASIRAGHI et al., 1995] CASIRAGHI, G., F. ZANARDI, G. RASSU und P. SPANU (1995). *Stereoselective approaches to bioactive carbohydrates and alkaloids-with a focus on recent syntheses drawing from the chiral pool*. Chemical reviews, 95(6):1677–1716.

- [CHEN et al., 2008] CHEN, H., Y. JIN, R. JIANG, X. SUN, X. LI und S. ZHANG (2008). *New cinchona alkaloid ester derivatives as catalysts in asymmetric "Interrupted" Feist-Benary reaction*. Catalysis Communications, 9(9):1858–1862.
- [CHEN et al., 2000] CHEN, Y., S. TIAN und L. DENG (2000). *A highly enantioselective catalytic desymmetrization of cyclic anhydrides with modified cinchona alkaloids*. Journal of the American Chemical Society, 122(39):9542–9543.
- [CHEONG und CARR, 1987] CHEONG, W. J. und P. CARR (1987). *The Surface Tension of Mixtures of Methanol, Acetonitrile, Tetrahydrofuran, Isopropanol, Tertiary Butanol and Dimethyl-Sulfoxide with Water at 25 °C*. Journal of Liquid Chromatography, 10(4):561–581.
- [COLE-HAMILTON, 2003] COLE-HAMILTON, D. J. (2003). *Homogeneous catalysis—new approaches to catalyst separation, recovery, and recycling*. Science, 299(5613):1702–1706.
- [COLLIS und HORVATH, 2011] COLLIS, A. E. C. und I. T. HORVATH (2011). *Heterogenization of homogeneous catalytic systems*. Catalysis Science & Technology, 1(6):912–919.
- [CORNILS, 1998] CORNILS, B. (1998). *Industrial aqueous biphasic catalysis: Status and directions*. Organic Process Research & Development, 2(2):121–127.
- [DALKO und MOISAN, 2001] DALKO, P. I. und L. MOISAN (2001). *Enantioselective organocatalysis*. Angewandte Chemie International Edition, 40(20):3726–3748.
- [DALKO und MOISAN, 2004] DALKO, P. I. und L. MOISAN (2004). *Im Goldenen Zeitalter der Organokatalyse*. Angewandte Chemie, 116(39):5248–5286.
- [DARVISHMANESH et al., 2009] DARVISHMANESH, S., A. BUEKENHOUDT, J. DEGREVE und B. VAN DER BRUGGEN (2009). *General model for prediction of solvent permeation through organic and inorganic solvent resistant nanofiltration membranes*. Journal of Membrane Science, 334(1):43–49.
- [DARVISHMANESH et al., 2010] DARVISHMANESH, S., J. DEGRÈVE und B. VAN DER BRUGGEN (2010). *Mechanisms of solute rejection in solvent resistant nanofiltration: the effect of solvent on solute rejection*. Physical Chemistry Chemical Physics, 12(40):13333–13342.

- [DARVISHMANESH et al., 2011] DARVISHMANESH, S., L. FIROOZPOUR, J. VANNESTE, P. LUIS, J. DEGREVE und B. VAN DER BRUGGEN (2011). *Performance of solvent resistant nanofiltration membranes for purification of residual solvent in the pharmaceutical industry: experiments and simulation*. Green Chemistry, 13(12):3476–3483.
- [DATTA et al., 2003] DATTA, A., K. EBERT und H. PLENIO (2003). *Nanofiltration for homogeneous catalysis separation: soluble polymer-supported palladium catalysts for Heck, Sonogashira, and Suzuki coupling of aryl halides*. Organometallics, 22(23):4685–4691.
- [DENG und LIU, 2005] DENG, L. und X. LIU (2005). *Cinchona-alkaloid-based catalysts, and asymmetric alcoholysis of cyclic anhydrides using them*. Patent, US 7531662 B2.
- [DIJKSTRA et al., 1989] DIJKSTRA, G. D. H., R. M. KELLOGG, H. WYNBERG, J. SVENDSEN, I. MARKO und K. SHARPLESS (1989). *Conformational study of cinchona alkaloids. A combined NMR, molecular mechanics and x-ray approach*. Journal of the American Chemical Society, 111(21):8069–8076.
- [EVONIK, 2010] EVONIK (2010). *Nanofiltration zur Einsatzreife gebracht*. Evonik Elements, 30:6–11.
- [EVONIK, 2012] EVONIK (2012). *DuraMem Flat Sheet - Instructions for Use*.
- [FEDERSEL, 1993] FEDERSEL, H. J. (1993). *Chirale Arzneimittel. Scale-up, Kontrolle und deren Bedeutung für die pharmazeutische Forschung*. Chemie in unserer Zeit, 27(2):78–87.
- [FERNANDEZ et al., 2011] FERNANDEZ, J. F., J. NEUMANN und J. THOMING (2011). *Regeneration, recovery and removal of ionic liquids*. Current Organic Chemistry, 15(12):1992–2014.
- [GEENS et al., 2004] GEENS, J., B. VAN DER BRUGGEN und C. VANDECASTEELE (2004). *Characterisation of the solvent stability of polymeric nanofiltration membranes by measurement of contact angles and swelling*. Chemical Engineering Science, 59(5):1161–1164.
- [GEENS et al., 2007] GEENS, J., B. DE WITTE und B. VAN DER BRUGGEN (2007). *Removal of API's (Active pharmaceutical ingredients) from organic solvents by nanofiltration*. Separation Science and Technology, 42(11):2435–2449.

- [GIFFELS et al., 1998] GIFFELS, G., J. BELICZEY, M. FELDER und U. KRAGL (1998). *Polymer enlarged oxazaborolidines in a membrane reactor: enhancing effectivity by retention of the homogeneous catalyst*. Tetrahedron: Asymmetry, 9(4):691–696.
- [GILL et al., 1993] GILL, D. S., J. SINGH, R. LUDWIG und M. D. ZEIDLER (1993). *Nuclear magnetic resonance relaxation, permittivity, viscosity and ultrasonic velocity measurements in binary mixtures of methanol and tetrahydrofuran*. Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions., 89(21):3955–3958.
- [GOULD et al., 2001] GOULD, R. M., L. S. WHITE und C. R. WILDEMUTH (2001). *Membrane separation in solvent lube dewaxing*. Environmental Progress, 20(1):12–16.
- [GROSSEHEILMANN, 2012] GROSSEHEILMANN, J. (2012). *Synthese von neuartigen chinin-basierten Organokatalysatoren und deren Rückgewinnung mittels organophiler Nanofiltration*. Diplomarbeit, Universität Rostock.
- [HIEMSTRA und WYNBERG, 1981] HIEMSTRA, H. und H. WYNBERG (1981). *Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral. beta.-hydroxy amines. A mechanistic study of homogeneous catalytic asymmetric synthesis*. Journal of the American Chemical Society, 103(2):417–430.
- [HODGE et al., 1985] HODGE, P., E. KHOSHDEL, J. WATERHOUSE und J. FRECHET (1985). *Michael additions catalysed by cinchona alkaloids bound via their vinyl groups to pre-formed crosslinked polymers*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (0):2327–2331.
- [IWABUCHI et al., 1999] IWABUCHI, Y., M. NAKATANI, N. YOKOYAMA und S. HATAKEYAMA (1999). *Chiral amine-catalyzed asymmetric Baylis-Hillman reaction: A reliable route to highly enantiomerically enriched (alpha-methylene-beta-hydroxy) esters*. Journal of the American Chemical Society, 121(43):10219–10220.
- [JANSSEN et al., 2010a] JANSSEN, M., C. MÜLLER und D. VOGT (2010a). *Molecular weight enlargement - a molecular approach to continuous homogeneous catalysis*. Dalton Transactions, 39(36):8403–8411.
- [JANSSEN et al., 2011] JANSSEN, M., C. MÜLLER und D. VOGT (2011). *Recent advances in the recycling of homogeneous catalysts using membrane separation*. Green Chemistry, 13(9):2247–2257.

- [JANSSEN et al., 2010b] JANSSEN, M., J. WILTING, C. MÜLLER und D. VOGT (2010b). *Continuous Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of 1-Octene with Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes (POSS) Enlarged Triphenylphosphine*. Angewandte Chemie, 122(42):7904–7907.
- [KAUFMAN und RUVEDA, 2005] KAUFMAN, T. S. und E. A. RUVEDA (2005). *Die Jagd auf Chinin: Etappenerfolge und Gesamtsiege*. Angewandte Chemie, 117(6):876–907.
- [KEIM, 1984] KEIM, W. (1984). *Vor- und Nachteile der homogenen Übergangsmetallkatalyse, dargestellt am SHOP-Prozeß*. Chemie Ingenieur Technik, 56(11):850–853.
- [KOROS et al., 1996] KOROS, W. J., Y. H. MA und T. SHIMIDZU (1996). *Terminology for membranes and membrane processes*. Pure and Applied Chemistry, 68(7):1479–1489.
- [KRAGL et al., 1996] KRAGL, U., C. DREISBACH und C. WANDREY (1996). *Membrane Reactors in Homogeneous Catalysis*. In: CORNILS, B. und W. A. HERRMANN, Hrsg.: *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*. VCH, Weinheim.
- [KRAGL et al., 2002] KRAGL, U., M. ECKSTEIN und N. KAFTZIK (2002). *Enzyme catalysis in ionic liquids*. Current Opinion in Biotechnology, 13(6):565.
- [KRÖCKEL und KRAGL, 2003] KRÖCKEL, J. und U. KRAGL (2003). *Nanofiltration for the separation of nonvolatile products from solutions containing ionic liquids*. Chemical Engineering & Technology, 26(11):1166–1168.
- [KUMURA et al., 2005] KUMURA, N., M. IZUMI, S. NAKAJIMA, S. SHIMIZU, H. KIM, Y. WATAYA und N. BABA (2005). *Synthesis and biological activity of fatty acid derivatives of quinine*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 69(11):2250–2253.
- [LI et al., 2006] LI, H., B. WANG und L. DENG (2006). *Enantioselective nitroaldol reaction of α -ketoesters catalyzed by cinchona alkaloids*. Journal of the American Chemical Society, 128(3):732–733.
- [LI et al., 2004] LI, H., Y. WANG, L. TANG und L. DENG (2004). *Highly Enantioselective Conjugate Addition of Malonate and β -Ketoester to Nitroalkenes: Asymmetric C C Bond Formation with New Bifunctional Organic Catalysts Based on Cinchona Alkaloids*. Journal of the American Chemical Society, 126(32):9906–9907.

- [LIDE, 2010] LIDE, DAVID R. (2010). *CRC Handbook of Chemistry and Physics CD-ROM*. CRC Press, Taylor & Francis.
- [VON LIEBIG, 1860] LIEBIG, JUSTUS VON (1860). *Ueber die Bildung des Oxamids aus Cyan*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 113(2):246–247.
- [LÄMMERHOFER und LINDNER, 1996] LÄMMERHOFER, M. und W. LINDNER (1996). *Quinine and quinidine derivatives as chiral selectors I. Brush type chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography based on cinchonan carbamates and their application as chiral anion exchangers*. Journal of Chromatography A, 741(1):33–48.
- [LUZZIO, 2001] LUZZIO, F.A. (2001). *The Henry reaction: recent examples*. Tetrahedron, 57(6):915–946.
- [MACHADO et al., 2000] MACHADO, D. R., D. HASSON und R. SEMIAT (2000). *Effect of solvent properties on permeate flow through nanofiltration membranes: Part II. Transport model*. Journal of Membrane Science, 166(1):63–69.
- [MACMILLAN, 2008] MACMILLAN, D.W.C. (2008). *The advent and development of organocatalysis*. Nature, 455(7211):304–308.
- [MARCELLI et al., 2006] MARCELLI, T., J. VAN MAARSEVEEN und H. HIEMSTRA (2006). *Cupreines and cupreidines: An emerging class of bifunctional cinchona organocatalysts*. Angewandte Chemie International Edition, 45(45):7496–7504.
- [MICHAEL, 1887] MICHAEL, A. (1887). *Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren*. Journal für Praktische Chemie, 35(1):349–356.
- [MUNDY et al., 2005] MUNDY, B. P., M. G. ELLERD und F. G. FAVALORO JR (2005). *Name reactions and reagents in organic synthesis*. Wiley-Interscience, New Jersey, 2. Aufl.
- [MURAKAMI, 2007] MURAKAMI, H. (2007). *Novel Optical Resolution Technologies*. Topics in Current Chemistry. Springer Berlin Heidelberg.
- [NOZAKI et al., 1966] NOZAKI, H., S. MORIUTI, H. TAKAYA und R. NOYORI (1966). *Asymmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate*. Tetrahedron Letters, 7(43):5239–5244.

- [ONO, 2001] ONO, N. (2001). *The nitro group in organic synthesis*, Bd. 7. Wiley-VCH.
- [PARVULESCU und HARDACRE, 2007] PARVULESCU, V. I. und C. HARDACRE (2007). *Catalysis in ionic liquids*. Chemical Reviews-Columbus, 107(6):2615–2665.
- [PLECHKOVA und SEDDON, 2008] PLECHKOVA, N. V. und K. R. SEDDON (2008). *Applications of ionic liquids in the chemical industry*. Chemical Society Reviews, 37(1):123–150.
- [QIAO und CHUNG, 2006] QIAO, X. und T. CHUNG (2006). *Diamine modification of P84 polyimide membranes for pervaporation dehydration of isopropanol*. AIChE Journal, 52(10):3462–3472.
- [RABE, 1907] RABE, P. (1907). *Zur Kenntnis der Chinaalkaloide. VII. Mitteilung: Über ein neues Oxydationsprodukt des Cinchonins*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 40(3):3655–3658.
- [RAUTENBACH und MELIN, 2007] RAUTENBACH, R. und T. MELIN (2007). *Membranverfahren: Grundlagen der Modul- und Anlagenauslegung*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [ROBINSON et al., 2004] ROBINSON, J. P., E. S. TARLETON, C. R. MILLINGTON und A. NIJMEIJER (2004). *Solvent flux through dense polymeric nanofiltration membranes*. Journal of Membrane Science, 230(1):29–37.
- [ROTHENBERG, 2008] ROTHENBERG, G. (2008). *Catalysis*. Wiley VCH, Weinheim.
- [RUNDQUIST et al., 2012] RUNDQUIST, E.M., C. PINK und A. LIVINGSTON (2012). *Organic Solvent Nanofiltration; a Potential Alternative to Distillation for Solvent Recovery from Crystallisation Mother Liquors*. Green Chemistry, 14:2197–2205.
- [SCHOEPS et al., 2009] SCHOEPS, D., K. BUHR, M. DIJKSTRA, K. EBERT und H. PLENIO (2009). *Batchwise and Continuous Organophilic Nanofiltration of Grubbs-Type Olefin Metathesis Catalysts*. Chemistry-A European Journal, 15(12):2960–2965.
- [SCHWUGER, 1996] SCHWUGER, M. J. (1996). *Lehrbuch der Grenzflächenchemie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [SEN et al., 2012] SEN, A., A. BOUCHET, V. LEPERE, K. LE BARBU-DEBUS, D. SCUDERI, F. PIUZZI und A. ZEHNACKER-RENTIEN (2012). *Conformational Analysis of Quinine and*

- Its Pseudo Enantiomer Quinidine: A Combined Jet-Cooled Spectroscopy and Vibrational Circular Dichroism Study.* The Journal of Physical Chemistry A, 116(32):8334–8344.
- [SREEWATTHANAWUT et al., 2011] SREEWATTHANAWUT, I., F. W. LIM, Y. S. Bhole, D. ORMEROD, A. HORVATH, A. T. BOAM und A. G. LIVINGSTON (2011). *Demonstration of Molecular Purification in Polar Aprotic Solvents by Organic Solvent Nanofiltration.* Organic Process Research and Development, 14(3):600–611.
- [SHARPLESS et al., 1992] SHARPLESS, K. B., W. AMBERG, Y. BENNANI, G. CRISPINO, J. HARTUNG, K. JEONG, H. KWONG, K. MORIKAWA und Z. WANG (1992). *The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement.* The Journal of Organic Chemistry, 57(10):2768–2771.
- [SHI et al., 2007] SHI, M., Z. LEI, M. ZHAO und J. SHI (2007). *A highly efficient asymmetric Michael addition of anthrone to nitroalkenes with cinchona organocatalysts.* Tetrahedron Letters, 48(33):5743–5746.
- [SILVA et al., 2005] SILVA, P., S. HAN und A. LIVINGSTON (2005). *Solvent transport in organic solvent nanofiltration membranes.* Journal of Membrane Science, 262(1):49–59.
- [STORK et al., 2001] STORK, G., D. NIU, A. FUJIMOTO, E. KOFT, J. BALKOVEC, J. TATA und G. DAKE (2001). *The first stereoselective total synthesis of quinine.* Journal of the American Chemical Society, 123(14):3239–3242.
- [SUNLEY und WATSON, 2000] SUNLEY, G. J. und D. WATSON (2000). *High productivity methanol carbonylation catalysis using iridium: The Cativa process for the manufacture of acetic acid.* Catalysis Today, 58(4):293–307.
- [SZEKELY et al., 2011] SZEKELY, G., J. BANDARRA, W. HEGGIE, B. SELLERGREN und F. C. FERREIRA (2011). *Organic solvent nanofiltration: A platform for removal of genotoxins from active pharmaceutical ingredients.* Journal of Membrane Science, 381(1-2):21–33.
- [VAN DOORSLAER et al., 2010] VAN DOORSLAER, C., D. GLAS, A. PEETERS, A. ODENA, I. VANKELECOM, K. BINNEMANS, P. MERTENS und D. DE VOS (2010). *Product recovery from ionic liquids by solvent-resistant nanofiltration: application to ozonation of acetals and methyl oleate.* Green Chemistry, 12(10):1726–1733.

- [VANDEZANDE et al., 2008] VANDEZANDE, P., L. GEVERS und I. VANKELECOM (2008). *Solvent resistant nanofiltration: separating on a molecular level*. Chemical Society Reviews, 37(2):365–405.
- [VANNESTE et al., 2012] VANNESTE, J., D. ORMEROD, G. THEYS, D. VAN GOOL, B. VAN CAMP, S. DARVISHMANESH und B. VAN DER BRUGGEN (2012). *Towards high resolution membrane-based pharmaceutical separations*. Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 88(1):98–108.
- [VOLKOV et al., 2008] VOLKOV, A. V., G. A. KORNEEVA und G. F. TERESHCHENKO (2008). *Organic solvent nanofiltration: prospects and application*. Russian Chemical Reviews, 77(11):983–993.
- [WANG et al., 2006] WANG, X., J. PAN, J. WU und Z. LIU (2006). *Surface tension of dimethoxymethane and methyl tert-butyl ether*. Journal of Chemical & Engineering Data, 51(4):1394–1397.
- [WANG et al., 2007] WANG, Y., H. LI, Y. WANG, Y. LIU, B. FOXMAN und L. DENG (2007). *Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrones with a bifunctional organic catalyst*. Journal of the American Chemical Society, 129(20):6364–6365.
- [WEINGÄRTNER, 2008] WEINGÄRTNER, H. (2008). *Zum Verständnis ionischer Flüssigkeiten auf molekularer Ebene: Fakten, Probleme und Kontroversen*. Angewandte Chemie, 120(4):664–682.
- [WHITE, 2006] WHITE, L. S. (2006). *Development of large-scale applications in organic solvent nanofiltration and pervaporation for chemical and refining processes*. Journal of Membrane Science, 286(1-2):26–35.
- [WHITE und NITSCH, 2000] WHITE, L.S. und A. NITSCH (2000). *Solvent recovery from lube oil filtrates with a polyimide membrane*. Journal of Membrane Science, 179(1):267–274.
- [WIJMANS und BAKER, 1995] WIJMANS, J. G. und R. BAKER (1995). *The solution-diffusion model: a review*. Journal of Membrane Science, 107(1):1–21.
- [WÖLTINGER et al., 2005] WÖLTINGER, J., A. KARAU, W. LEUCHTENBERGER und K. DRAUZ (2005). *Membrane reactors at Degussa*. In: KRAGL, U., Hrsg.: *Technology*

Transfer in Biotechnology, Advances in Biochemical Engineering, S. 289–316. Springer Berlin-Heidelberg.

- [WÖLTINGER et al., 2002] WÖLTINGER, J., H.-P. KRIMMER und K. DRAUZ (2002). *The potential of membrane reactors in the asymmetric opening of meso-anhydrides*. Tetrahedron Letters, 43(47):8531–8533.
- [WOHLGEMUTH, 2010] WOHLGEMUTH, R. (2010). *Asymmetric biocatalysis with microbial enzymes and cells*. Current Opinion in Microbiology, 13(3):283–292.
- [WONG et al., 2006] WONG, H. T., Y. SEE-TOH, F. FERREIRA, R. CROOK und A. LIVINGSTON (2006). *Organic solvent nanofiltration in asymmetric hydrogenation: enhancement of enantioselectivity and catalyst stability by ionic liquids*. Chemical Communications, (19):2063–2065.
- [WOODWARD und DOERING, 1945] WOODWARD, R. B. und W. E. DOERING (1945). *The total synthesis of quinine*. Journal of the American Chemical Society, 67(5):860–874.
- [WYNBERG und STARING, 1982] WYNBERG, H. und E. STARING (1982). *Asymmetric synthesis of (S)- and (R)-malic acid from ketene and chloral*. Journal of the American Chemical Society, 104(1):166–168.
- [XIAO et al., 2011] XIAO, X., Y. XIE, C. SU, M. LIU und Y. SHI (2011). *Organocatalytic Asymmetric Biomimetic Transamination: From α -Keto Esters to Optically Active α -Amino Acid Derivatives*. Journal of the American Chemical Society, 133(33):12914–12917.
- [YEBOAH et al., 2011] YEBOAH, E. M. O., S. O. YEBOAH und G. S. SINGH (2011). *Recent applications of Cinchona alkaloids and their derivatives as catalysts in metal-free asymmetric synthesis*. Tetrahedron, 67(10):1725–1762.
- [ZEMAN und ZYDNEY, 1996] ZEMAN, L. J. und A. L. ZYDNEY (1996). *Microfiltration and ultrafiltration: principles and applications*. M. Dekker, New York.
- [ZHAO und YUAN, 2006] ZHAO, Y. Y. und Q. P. YUAN (2006). *Effect of membrane pretreatment on performance of solvent resistant nanofiltration membranes in methanol solutions*. Journal of Membrane Science, 280(1-2):195–201.

Anhang

A.1 Synthesen & Produktcharakterisierung

Bei den folgenden Synthesen handelt es sich zum Teil um bereits aus der Literatur bekannte Varianten. Da allerdings gewisse Veränderungen bei den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen vorgenommen wurden, sind diese der Vollständigkeit halber aufgelistet. Als Grundlage für die Nomenklatur der verschiedenen Derivate des Chinins wurde die Nummerierung nach Rabe, zu sehen in Abbildung A.1, gewählt [BEYER et al., 2004].

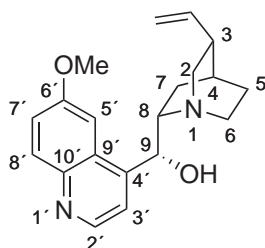
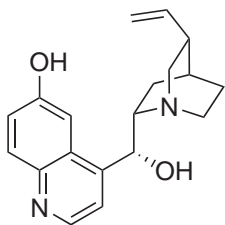


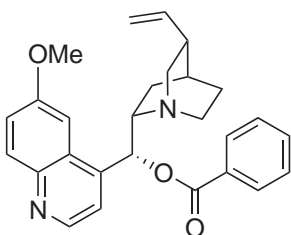
Abbildung A.1: Chinin (QN, Nummerierung nach Rabe)

Cuprein (2)



10 g Chinin wurden unter Rühren in 200 ml trockenem DMF unter Argonatmosphäre gelöst. NaSEt (4 eq.) wurde zugegeben. Die Lösung wurde bis zum vollständigen Umsatz des Chinins (DC-Kontrolle (Eluent: EtOAc / MeOH / NEt₃ 20/2/0,5), ca. 16 h) auf 110 °C erhitzt. Die zunächst gelbliche Lösung färbte sich während der Reaktion orange. Die

Lösung wurde auf 20 °C abgekühlt und eine gesättigte NH₄Cl-Lösung (160 ml) und Aqua dest. (200 ml) hinzugegeben. Der pH-Wert wurde mit konz. HCl auf einen Wert von 7 eingestellt. Die erhaltene Mischung wurde jeweils drei mal mit EtOAc (200 ml) und CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurden 7,27 g (76 %) Rohprodukt als gelblicher Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die nächste Synthesestufe eingesetzt. Ein Teil wurde säulenchromatographisch für die Testung als Katalysator aufgereinigt (HCCl₃/EtOH 1/1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.12 (br, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H); 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 7.46-7.38 (m, 2H); 7.27 (dd, *J* = 6.4 Hz, 11.7 Hz, 1H); 5.95-5.73 (m, 1H); 5.64 (s, 1H); 5.25-4.81 (m, 3H); 2.21 (s, 1H), 3.13-2.74 (m, 3H), 1.81-1.31 (m, 6H); 1.17-0.97 (m, 1H); 0.94-0.73 (m, 1H). HRMS (ESI-TOF/MS): *m/z* berechnet für C₁₉H₂₃N₂O₂[M+H]⁺ 311.17540, gefunden 311.17548.

9-*O*-Benzoylchinin (3a)

8,8 g Chinin (0,027 mol) wurden unter Rühren in wasserfreiem CH₂Cl₂ bei 20 °C und unter Argonatmosphäre gelöst und 16,2 ml (5 eq., 0,135 mmol) Benzoylchlorid und 37,8 ml 30 % NaOH-Lösung zugetropft. Nach 4 h Reaktionszeit wurde mit Wasser und CH₂Cl₂ verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organi-

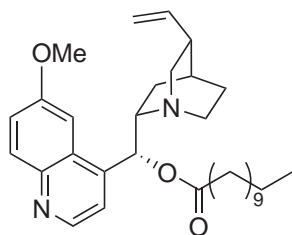
schen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (EtOAc/NEt₃ 50/1) aufgereinigt und ergab Verbindung **6a** (11,4 g, 98,5 %) als weißen Feststoff. **Mp** 65-67 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 3H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.440-7.539 (m, 3H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.93-5.76 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.31-3.02 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.303 (br, 1H), 2.00-1.80 (m,

3H), 1.500-1.633 (m, 1H), 1.40-1.11 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 165.6, 158.0, 147.5, 144.8, 143.7, 141.8, 133.4, 131.8, 129.8, 129.6, 128.6, 126.9, 121.9, 118.7, 114.5, 101.4, 74.6, 59.4, 56.8, 55.6, 42.6, 39.7, 27.9, 27.6, 24.2; **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.21727, gefunden 429.21798; **CH-Analyse**: berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (428.21): C, 75.68; H, 6.59; N, 6.54. Gefunden: C, 75.01; H, 6.70; N, 6.52.

AAV 1: Umsetzung von Chinin (1) mit unterschiedlichen Säurechloriden

Chinin wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst und 2 eq. NEt_3 zugegeben. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und eine Lösung des entsprechenden Säurechlorids in CH_2Cl_2 unter Rühren zugetropft. Nach 1 h wurde die Lösung auf RT erwärmt und gerührt bis zum vollständigen Umsatz von **3** (DC-Kontrolle). Im Anschluss wurde Wasser zugegeben und die org. Phase jeweils zwei mal mit sat. NH_4Cl und Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte über Säulenchromatographie und organophile Nanofiltration und anschließender Trocknung im Vakuum.

9-*O*-Lauroylchinin (**3b**)

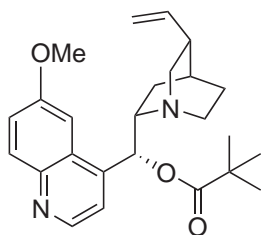


Entsprechend **AAV 1** wurden 5 g (0,0154 mol) Chinin in 154 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 30,8 ml Et_3N und 3,66 ml (0,0154 mol) Lauroylchlorid, gelöst in 30 ml CH_2Cl_2 , umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte zunächst säulenchromatographisch ($\text{EtOAc/Heptan/Et}_3\text{N}$ 5/5/0,5). Zur weiteren Aufreinigung wurde eine Membranfiltration durchgeführt (DuraMem 200, EtOH, RT, $p=30$ bar, FZ). 5,2 g

(67 %) der Verbindung **3b** wurden erhalten. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 8.72 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.90-5.74 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 2H), 3.968 (s, 3H), 3.46-3.30 (m, 1H), 3.22-2.94 (m, 2H), 2.79-2.54 (m, 2H), 2.45-2.16 (m, 4H), 1.95-1.32 (m, 8H), 1.23 (s, 14H), 0.902-0.841 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 172.7, 157.9, 147.4, 144.8, 131.8, 127.0, 121.9, 118.8, 114.7, 101.4, 77.3, 59.1, 56.5, 55.7, 42.4, 39.6, 34.4, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 27.5, 24.9, 22.6, 14.1; **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.35812, gefunden 507.35851.

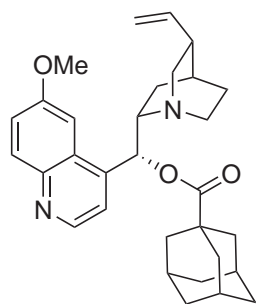
CH-Analyse: berechnet für $C_{32}H_{46}N_2O_3$ (506,4): C, 75.85; H, 9.15; N, 5.19. Gefunden: C, 75.520; H, 8.981; N, 5.190.

9-*O*-Pivaloylchinin (**3c**)

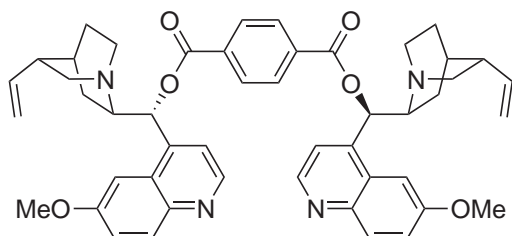


Nach **AAV 1** wurden 5 g (0,0154 mol) Chinin in 154 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 30,8 ml Et_3N und 1,86 g (0,0154 mol) Pivaloylchlorid, gelöst in 30 ml CH_2Cl_2 , umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte zunächst säulenchromatographisch (EtOAc/EtOH/ Et_3N 7/3/0,5). Zur weiteren Aufreinigung wurde eine Membranfiltration durchgeführt (DuraMem 200, EtOH, RT, $p = 30$ bar, FZ). 5,5 g (87 %) der Verbindung **3c** wurden erhalten. **Mp** 92-94 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.72$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 6.42 (d, $J = 7.2$ Hz 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.19-2.95 (m, 2H), 2.78-2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.77-1.42 (m, 3H), 1.21 (s, 9H). ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 177.3, 157.9, 147.3, 144.8, 144.0, 143.9, 141.7, 131.8, 127.0, 121.9, 118.6, 114.6, 101.4, 59.4, 56.5, 55.6, 42.3, 39.6, 38.9, 27.7, 27.5, 24.4; **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{25}H_{33}N_2O_3[M+H]^+$ 409.24857, gefunden 409.24873.

9-*O*-Adamantoylchinin (**3d**)

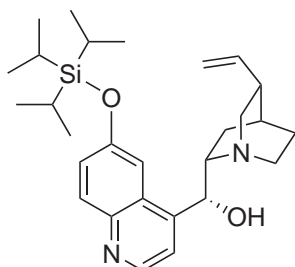


Nach **AAV 1** wurden 5 g (0,0154 mol) Chinin in 154 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 30,8 ml Et_3N und 3 g (0,0154 mol) Adamantoylchlorid, gelöst in 30 ml CH_2Cl_2 , umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte zunächst säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 10/1). Zur weiteren Aufreinigung wurde eine Membranfiltration durchgeführt (DuraMem 200, EtOH, 20 °C, $p = 30$ bar, FZ). 2,5 g (33 %) der Verbindung **3d**, verunreinigt mit Adamantansäure (Verhältnis der Massen von Produkt/Säure 78/22) wurden erhalten. **Mp** 80-82 °C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.60$ (s, 1H), 8,15-7.86 (m, 1H), 7.58-7.11 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 5.91-5.64 (m, 1H), 5.17-4.83 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.28-2.95 (m, 2H), 2.84-2.09 (m, 3H), 2.15-1.76 (m, 19H), 1.37-1.10 (m, 1H). **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $C_{31}H_{39}N_2O_3[M+H]^+$ 487.29552, gefunden 487.29529, **CH-Analyse:** berechnet für $C_{31}H_{38}N_2O_3$ (486,65): C, 76.51; H, 7.87; N, 5.76. Gefunden: C, 75.66; H, 8.09; N, 5.38.

1,4-Bis(9-*O*-chininyl)terephthalat (**3e**)

Nach **AAV 1** wurden 5 g (15 mmol) Chinin in 77 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 15,4 ml NEt₃ und 1,17 ml (7,7 mmol) Terephthaloylchlorid umgesetzt. Es wurden 5,112 g (85,3 %) der Verbindung **3e** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/EtOH/NEt₃ 9/1/0,5) als gelblicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.19 (s, 4H), 8.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.80-5.76 (m, 2H), 5.15-4.97 (m, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.27-3.06 (m, 4H), 2.79-2.66 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.97-1.55 (m, 10H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 164.5, 158.2, 147.4, 144.8, 143.1, 141.3, 134.0, 131.9, 129.9, 126.8, 122.1, 118.5, 114.9, 101.3, 74.8, 59.3, 56.6, 55.8, 42.7, 39.4, 27.7, 27.6, 24.0; HRMS (ESI-TOF/MS): berechnet für C₄₈H₅₁N₄O₆[M+H]⁺ 779.38031, gefunden 779.38095.

6'-*O*-TIPS-Cuprein (**4**)

7,2 g (23,4 mmol) Cuprein (**2**) (2,3 mmol) wurden in 120 ml abs. DMF gelöst. Mit einer Spritze wurde Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl) (8,1 ml, 2 eq.) bei RT zugetropft. Imidazol (3g, 2 eq.) wurde hinzugegeben und die Lösung bis zum vollständigen Umsatz von **2** (14 h, DC-Kontrolle 10/1/0,25 EtOAc/MeOH/NEt₃) gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Ethylacetat (800 ml) verdünnt und mit

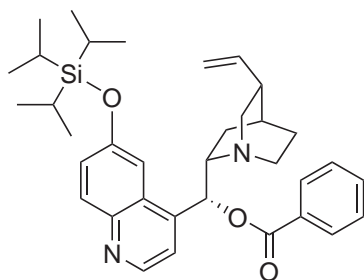
sat. NaHCO₃-Lösung und sat. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc/MeOH/NEt₃ 10/1/0.25). Es wurden 7,4 g (69 %) der Verbindung **4** als farbloser Feststoff erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H); 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H); 7.45 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.6 Hz, 9.0 Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.01-4.91 (m, 2H); 3.50-3.36 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 13,6' Hz, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.27 (br, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.78-1.44 (m, 5H), 1.41-1.28 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 18H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 154.2, 147.68, 147.34, 144.3, 141.9, 131.5, 126.8, 124.9, 118.6, 114.278, 110.1, 72.7, 60.0, 57.1, 43.1, 40.0, 27.85, 27.70, 22.5, 17.9, 12.7; HRMS (ESI-TOF/MS) *m/z* berechnet

für $C_{28}H_{42}N_2O_2Si$ $[M+H]^+$ 467.30883, gefunden: 467.30944.

AAV 2: Umsetzung von 6'-O-TIPS-Cuprein (4) mit unterschiedlichen Säurechloriden an Postion 9

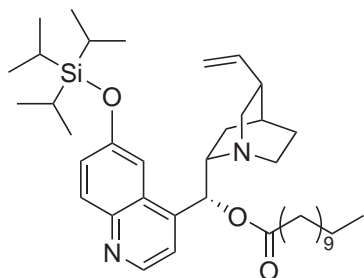
6'-O-TIPS-Cuprein (**4**) wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst und 2 eq. NEt_3 zugegeben. Die Lösung wurde auf $0^\circ C$ abgekühlt und eine Lösung des entsprechenden Säurechlorids in CH_2Cl_2 unter Rühren zugetropft. Nach 1 h wurde die Lösung auf $20^\circ C$ erwärmt und gerührt bis zum vollständigen Umsatz von **4** (DC-Kontrolle). Im Anschluss wurde Wasser zugegeben und die org. Phase jeweils zwei mal mit sat. NH_4Cl und Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltenen Verbindungen wurden ohne weitere Aufreinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

6'-O-TIPS-9-O-Benzoylcuprein (5a)

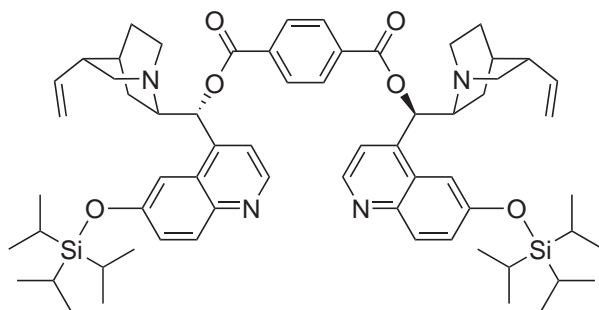


Entsprechend der **AAV 2** wurden 2,9 g (6,3 mmol) TIPS-Cuprein **4** in 36 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1,8 ml NEt_3 und 0,8 ml Benzoylchlorid umgesetzt. Es wurden 4,021 g verunreinigtes Produkt erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

6'-O-TIPS-9-O-Lauroylcuprein (5b)



Nach **AAV 2** wurden 1,5 g (3,2 mmol) von **4** in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 0,88 ml NEt_3 und Lauroylchlorid (0,8 ml, 3,2 mmol) zur Reaktion gebracht. Es wurden 1,5 g (71 %) Rohprodukt erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

6'-O-TIPS-1,4-Bis(9-O-cupreinyloxy)terephthalat (**5e**)

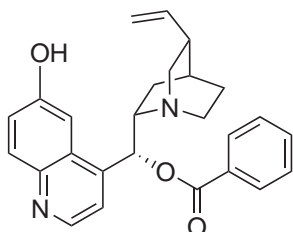
3,3 g (7 mmol) von **4** wurden mit 2 ml NEt_3 und 0,5 eq. Terephthaloylchlorid (0,71 g, 3,5 mmol) umgesetzt. Nach 12 h Reaktionszeit wurde etwas Säurechlorid nachdosiert und nach 18 h die Reaktion beendet (DC-Kontrolle EtOAc/MeOH/ NEt_3 10/1/0,25). Das Produkt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc/MeOH 10/0 \rightarrow 10/1) und 1,6 g (44 %) Produkt (**5e**) als farbloser Schaum nach Trocknung im Hochvakuum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 4H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 2.6 Hz, J = 9.3 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.90-5.76 (m, 2H), 5.06-5.01 (m, 2H), 4.99 (br, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.11-3.01 (dd, J = 10.2 Hz, J = 14.0 Hz, 2H), 2.72-2.55 (m, 4H), 2.30 (br, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.17-1.10 (d, J = 7.0 Hz, 36H). $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 164.5, 154.5, 147.5, 144.8, 142.9, 141.5, 133.9, 131.8, 129.7, 126.8, 125.4, 121.8, 119.3, 114.6, 110.2, 59.2, 56.7, 42.3, 39.5, 27.8, 27.6, 24.8, 17.9, 12.7 ppm. **HRMS** (ESI-TOF/MS) m/z berechnet für $\text{C}_{64}\text{H}_{87}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1063.61587, gefunden: 1063.61392.

AAV 3: Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe

Zur Abspaltung der Silylschutzgruppe wurde das jeweilige Cupreinderivat (**4a-c**) in CH_3CN gelöst, auf 0 °C abgekühlt und wässrige HF-Lösung (48 %) zugetropft. Nach 10-15 Minuten Reaktionszeit wurde eine gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase nochmals mit sat. NaHCO_3 -Lösung und sat. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Umkristallisation aufgereinigt.

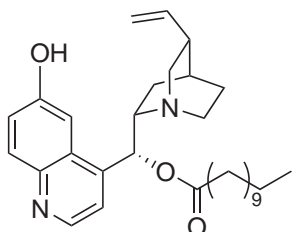
9-*O*-Benzoylcuprein (6a)



Syntheseroute 1 Nach **AAV 3** wurden 4,021 g unaufgereinigtes Rohprodukt **5a** in 45 ml CH₃CN gelöst und 2,5 ml HF-Lösung (48 %) zugetropft. Die Aufarbeitung erfolgte über Säulenchromatographie (EtOAc/NEt₃ 50/1) und ergab 1,8 g (62 %) von **6a** als weißen Feststoff. **Syntheseroute 2** 11,4 g (25 mmol) Benzoylchinin (**3a**) wurden unter Schutzgasatmosphäre in 520 ml wasserfreiem

CH₂Cl₂ gelöst und im Ethanol/Stickstoffbad auf -75 °C gekühlt. Eine Lösung von BBr₃ (100 ml, 1 M, 4 eq.) in CH₂Cl₂ wurde langsam unter Rühren mit einer Spritze zugetropft. Die Lösung wurde langsam auf RT erwärmt und für 1 h bei 40 °C unter Rückfluss gekocht. Zur wässrigen Aufarbeitung wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und langsam 40 % NH₄OH-Lösung zugetropft, so dass die Temperatur nicht über 5 °C stieg. Anschließend wurde die Lösung noch für 30 min nachgerührt und Wasser und CH₂Cl₂ zugegeben. Die Lösung wurde im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase mit 1-Butanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte über Säulenchromatographie (EtOAc/NEt₃/MeOH 50/1/2) und ergab 5,5 g (51 %) von Verbindung **5b** als gelblicher Feststoff. **Mp** 202-204 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 34.0 Hz, 3H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.62-7.34 (m, 4H), 7.28 (d, 2H), 6.86-6.75 (m, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.23 (br, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.454-1.418 (m, 4H). ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 164.9, 155.6, 146.5, 143.2, 142.1, 133.6, 131.3, 129.2, 129.1, 128.8, 126.8, 121.5, 118.8, 114.3, 104.4, 74.6, 59.2, 55.9, 41.6, 33.5, 27.2, 27.1, 26.0, 24.5; **HRMS**(ESI-TOF/MS) berechnet für C₂₆H₂₇N₂O₃[M+H]⁺: 415.20162, gefunden 415.20137.

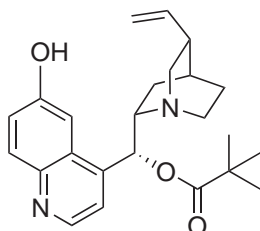
9-*O*-Lauroylcuprein (6b)



1,5 g Rohprodukt **5b** wurden in 46 ml CH₃CN gelöst und nach der **AAV 2** mit 4,6 ml HF-Lösung versetzt und entsprechend aufgearbeitet. Die Umkristallisation mit Aceton ergab 0,8 g (71 %) Verbindung **6b** als gelblichen Feststoff. **Mp** 125-127 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H) 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.15 (m, 2H), 6.63-6.44 (d,

$J = 5.2$ Hz, 1H), 5.87-5.57 (m, 1H), 5.14-4.84 (m, 2H), 3.42-2.98 (m, 3H), 2.85-2.54 (m, 2H), 2.52-2.18 (m, 3H), 1.98-1.46 (m, 7H), 1.26 (s, 17H), 0.95-0.74 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 172.4, 156.0, 146.4, 143.8, 143.3, 140.8, 131.4, 127.1, 122.4, 118.3, 115.0, 105.8, 73.4, 58.9, 56.4, 42.6, 39.3, 34.5, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 27.5, 27.2, 24.8, 23.1, 22.6, 17.9, 14.1; **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.34247, gefunden: 493.34251. **CH-Analyse**: berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ (492.69): C, 75.57; H, 9.00; N, 5.69. Gefunden: C, 75.55; H, 8.69; N, 5.87.

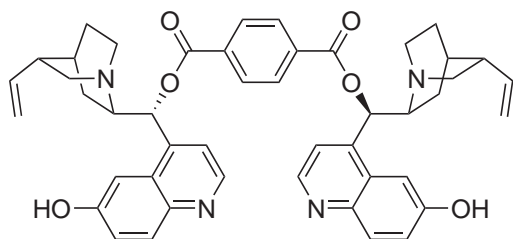
9-*O*-Pivaloylcuprein (6c)



3,5 g (8,56 mmol) Pivaloylchinin (**3c**) wurden unter Schutzgasatmosphäre in 100 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst und im Ethanol/Stickstoffbad auf -75°C gekühlt. Eine Lösung von BBr_3 (34,3 ml, 1 M, 4 eq.) in CH_2Cl_2 wurde langsam unter Rühren mit einer Spritze zugetropft. Die Lösung wurde langsam auf RT erwärmt und für 1 h bei 40°C unter Rückfluss gekocht. Zur wässrigen Aufarbeitung wurde

die Lösung auf 0°C abgekühlt und langsam 40 % NH_4OH -Lösung zugetropft, so dass die Temperatur nicht über 5°C stieg. Anschließend wurde die Lösung für 24 h nachgerührt und Wasser und CH_2Cl_2 zugegeben. Die Lösung wurde im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase mit 1-Butanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte über Säulenchromatographie ($\text{EtOAc}/\text{EtOH}/\text{NEt}_3$ 7/3/0,5) und ergab 0,44 g (13 %) **7a** als gelblichen Feststoff. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43-7.14 (m, 2H), 6.67-6.39 (m, 1H), 5.85-5.55 (m, 1H), 5.09-4.84 (m, 2H), 3.46-2.99 (m, 3H), 2.96-2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 1.96-1.50 (m, 5H), 1.24 (s, 9H), 0.96-0.71 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 176.7, 156.1, 146.3, 143.8, 143.3, 140.4, 131.3, 126.9, 122.6, 115.3, 105.8, 73.2, 59.1, 56.2, 42.6, 39.0, 38.8, 29.7, 27.6, 27.5, 27.0, 26.9; **HRMS** (ESI-TOF/MS): berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.23292, gefunden 395.23233.

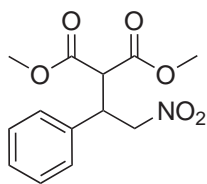
1,4-Bis(9-*O*-cupreinyl)terephthalat (6e)



Entsprechend der **AAV 2** wurden 1,6 g der Verbindung **5c** in 30 ml CH₃CN gelöst und 1,5 ml HF-Lösung (48 %) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktion aufgearbeitet durch Zugabe von 30 ml NaHCO₃-Lösung. Ein weißer, unlöslicher Niederschlag fiel aus und wurde abfiltriert. Die or-

ganische Phase wurde weiter nach **AAV 2** behandelt und der erhaltene Rückstand mit Aceton umkristallisiert. Es wurden 0,4 g (30 %) des Produkts **5c** als weißer Feststoff erhalten. **Mp** 265-267 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.16 (s, 2H), 8.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 8.22 (s, 4H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.55 (br, 2H), 7.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.02-5.87 (m, 2H), 5.07-4.93 (m, 4H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.42 (br, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.78 (br, 2H), 1.74-1.37 (m, 6H). **¹³C NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.2, 155.7, 146.6, 143.2, 143.0, 142.2, 133.4, 131.3, 129.8, 121.6, 118.8, 114.3, 104.3, 75.1, 59.3, 55.9, 41.6, 27.2, 27.1, 24.5, 11.9. **HRMS** (ESI-TOF/MS) *m/z* berechnet für C₄₆H₄₆N₄O₆[M+H]⁺: 751.34901, gefunden: 751.35057; **CH-Analyse**: berechnet für C₄₆H₄₆N₄O₆(750.88): C, 73.58; H, 6.17; N, 7.46. Gefunden: C, 73.01; H, 6.19; N, 7.36.

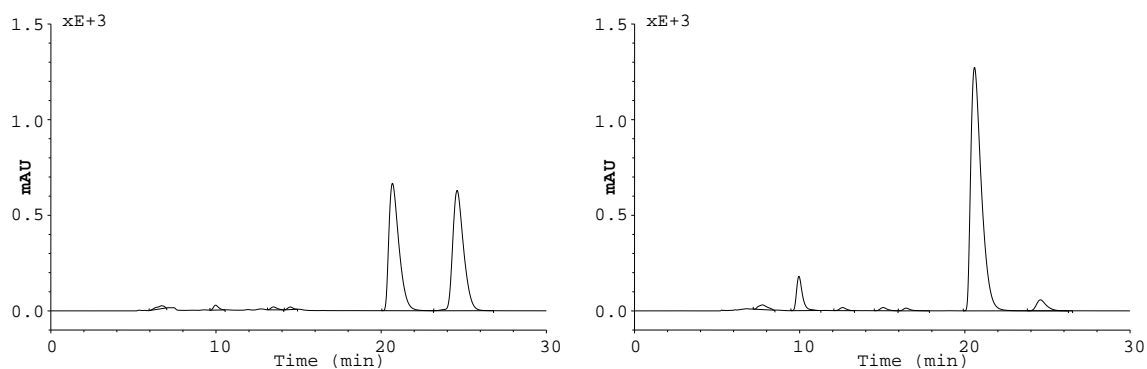
2-Carbomethoxy-4-nitro-3-phenylbuttersäuremethylester (8)



Synthese Racemat: 5 g (0,034 mol) trans-β-Nitrostyrol wurden bei RT in 33,5 ml THF gelöst. 11,85 ml (3 eq., 0,101 mol) Dimethylmalonat und 20 mol% DABCO (0,75 g, 0,007 mol) wurden hinzugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit 1 M HCl ge-

waschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereingt (EtOAc/Heptan 10/1). Es wurden 7,5g (80 %) der Verbindung **8** als farbloses Öl erhalten. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.14 (m, 5H), 5.04-4.80 (m, 2H), 4.35-4.17 (m, 1H), 3.94-3.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 3H). **¹³C NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 167.8, 167.2, 136.1, 129.0, 128.4, 127.8, 77.4, 54.7, 53.0, 52.8, 42.9; **CH-Analyse**: berechnet für C₁₃H₁₅NO₆(281.09): C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98. Gefunden: C, 55.45; H, 5.46; N, 5.17. **HRMS** (ESI-TOF/MS) *m/z* berechnet für

$C_{13}H_{16}NO_6$ $[M+H]^+$ 282.09721, gefunden: 282.09689. **HPLC-Konditionen:** Phenomenex Lux-5u-Cellulose-1, n-Hexan/IPA 70/30, 0,5 ml/min, λ 220 nm, 30 min, 25 °C.



(a) Racemat **8**

(b) **8**, 92 % ee (*S*), Produkt der Reaktion mit BzCPN als Katalysator

Abbildung A.2: Beispiel-Chromatogramme: Produkt **8** der MICHAEL-Addition

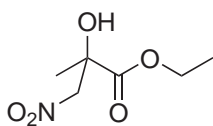
Tabelle A.1: HPLC-Daten: Racemat **8**

Retentionszeit /min	Höhe /mAU	Fläche /mAU min	% Fläche
20,683	666,428	469,775	48,1155
24,600	629,296	477,441	48,9007

Tabelle A.2: HPLC-Daten: **8**, 92 % ee (*S*), Produkt der Reaktion mit BzCPN als Katalysator

Retentionszeit /min	Höhe /mAU	Fläche /mAU min	% Fläche
20,583	1272,800	946,493	86,267
24,567	57,086	39,836	3,631

2-Hydroxy-2-methyl-3-nitro-propionsäureethylester (9)



Synthese Racemat: 80 ml CH_3NO_3 wurden als Lösungsmittel und Reaktionspartner bei RT vorgelegt und 5 ml Ethylpyruvat sowie 0,55 ml (4,0 mmol) NEt_3 unter Rühren zugegeben. Die Lösung wurde für 2 d gerührt und im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Heptan/EtOAc 80/20) und ergab 5,6 g (70 %) der Verbindung **9** als farbloses Öl. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 4.84 (d, 2J = 13.9 Hz, 1H), 4.55 (d, 2J = 13.9 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H, CH_2), 3.73 (s, 1H, OH), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 173.44, 80.96, 72.42, 63.06, 23.85, 13.97 ppm; **CH-Analyse:** berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (177.16): C, 40.68; H, 6.26; N, 7.91. Gefunden: C, 40.00; H, 6.22; N, 7.72. **HRMS** (ESI-TOF/MS) m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178.0710, gefunden: 178.07095. **HPLC-Konditionen:** Phenomenex Lux-5u-Amylose-2, n-Hexan/IPA 70/30, 1,0 ml/min, λ 215 nm, 25 °C.

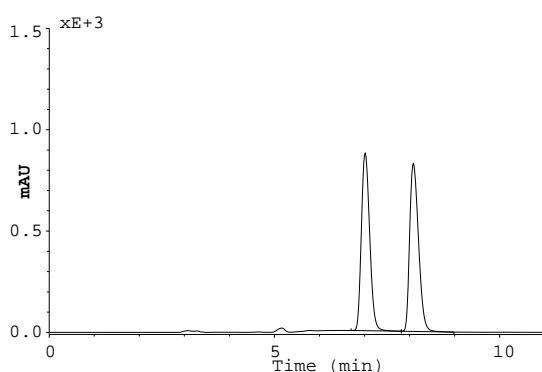
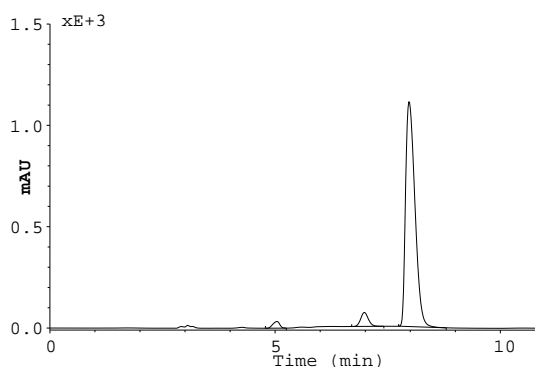
(a) Racemat **9**(b) **9**, 90 % ee (+), Produkt der Reaktion mit BzCPN als Katalysator

Abbildung A.3: Beispiel-Chromatogramme: Produkt **9** der HENRY-Reaktion

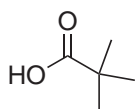
Tabelle A.3: HPLC-Daten: Racemat **9**

Retentionszeit /min	Höhe /mAU	Fläche /mAU min	% Fläche
7,017	877,673	187,250	49,8279
8,083	829,455	188,544	50,1721

Tabelle A.4: HPLC-Daten: **9**, 90 % ee (+), Produkt der Reaktion mit BzCPN als Katalysator

Retentionszeit /min	Höhe /mAU	Fläche /mAU min	% Fläche
6,983	69,107	13,587	4,7334
7,967	1109,290	267,622	93,2324

Pivalinsäure



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)
ppm: δ = 185.50, , 38.57, 26.95 ppm;

A.2 Geräte & Parameter

Photometer

Die Tabellen A.5,A.6 enthält die Photometereinstellungen welche zur Analyse der unterschiedlichen Filtrationslösungen genutzt wurden.

Tabelle A.5: Photometermethode

Allgemein		Modus		Zubehör	
Zyklus	Automatisch	Messmodus	Wellenlängen	Zubehör	Küvettenwechsler
Anzeige	Extinktion	Bereich	s. Tab. A.6	Erste Probe	Nr. 1
Korrektur	Speziell			Zweite Probe	Nr. 2
Spalt	1 nm			Erste Probe	Referenz

Tabelle A.6: Lösungsmittel und gewählte Wellenlängen zur Bestimmung der Analytkonzentrationen

Analyt	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Wellenlänge λ /nm
QN	0,1 M HCl	25	370
BzQN	0,1 M HCl	25	370
BzCPN	0,1 M HCl	25	380
AdQN	EtOH	25	335
(DHQ)2AQN	MeOH	25	335
TerQN	MeOH	25	335
9	IPA	25	220

Verwendete Geräte, Materialien & Software

Tabelle A.7: Verwendete Geräte & Materialien

Gerät/Material	Bezeichnung	Hersteller
Filtrationsanlage	RZ 75	Millipore
	Berghof-RZ 200, 400	Berghof
	Flachmembranzelle (FZ)	AG Kragl, Mech. Werkstatt, Uni Rostock
Kryostat	CC3	Huber
	Minichiller	Huber
Photometer	Specord 200	Analytik Jena
	Specord 50	Analytik Jena
Pipetten	2 - 10 μ l	Eppendorf
	10 - 100 μ l	Eppendorf
	100 - 1000 μ l	Eppendorf
	1000 - 5000 μ l	Eppendorf
Stickstoff		Linde
Rotationsverdampfer	Laborota 4001	Heidolph
Feinwaage	BP121S	Sartorius
Heizblock	Reacti-Therm I	Thermo Scientific
HPLC	Degasser 3-Kanal	Knauer
	Pumpen K501	Knauer
	Mischkammer	Knauer
	Autosampler Basic Marathon	Spark Holland BV
	Säulenofen	Knauer
	UV-Detektor K 2501	Knauer
HPLC-Säule	Lux-5u-Cellulose-1	Phenomenex
	Lux-5u-Amylose-2	Phenomenex

Tabelle A.8: Verwendete Software

Kategorie	Version	Entwickler
Photometersoftware	WinAspectPlus Version 1.72	Analytik Jena
HPLC-Software	Eurochrom 2000	Knauer
Tabellenkalkulation	Origin 8.1G	OriginLab
	Excel 2007	Microsoft
Grafiksoftware	ChemDraw Ultra 8	CambridgeSoft
	Visio 2007	Microsoft
NMR-Auswertung	MestRe-C 2.3a	Mestrelab Research
	Topspin	Bruker
Literaturverwaltung	Endnote X2	Thomson Reuters
Textverarbeitung	L ^A T _E X	Leslie Lamport

Publikationen

FALODUN, A., KRAGL, U., TOUEM, S., VILLINGER, A., FAHRENWALDT, T. und P. LANGER (2012). *A novel anticancer diterpenoid from Jatropha gossypifolia*. Natural product communications, 2012(7):151–152.

FAHRENWALDT, T., GROSSEHEILMANN J. und U. KRAGL (2013). *Organic solvent nanofiltration as a tool for separation of quinine-based organocatalysts*. Organic Process Research & Development, 2013, submitted.

ERBEN, F., KLEEBLATT, D., SONNECK, M., HEIN, M., FEIST, H., FAHRENWALDT, T., FISCHER, C., MATIN, A., IQBAL, J., PLÖTZ, M., EBERLE, J. und P. LANGER (2013). *Synthesis and Antiproliferative Activity of Selenoindirubins and Selenoindirubin-N-glycosides*. Organic & Biomolecular Chemistry, 2013, submitted.

Fachvorträge

FAHRENWALDT, T., GROSSEHEILMANN, J. und U. KRAGL (2013). *Organic solvent nanofiltration as an effective method for a mild purification of organocatalysts*. 4th International Conference on Organic Solvent Nanofiltration 2013, Aachen.

Poster

FAHRENWALDT, T., STELT, C. und U. KRAGL (2011). *Organic Solvent Nanofiltration for Recycling of Cinchona-based Organocatalysts*. International Conference on Membranes and Membrane Processes (ICOM) 2011, Amsterdam.

FAHRENWALDT, T., GROSSEHEILMANN, J. und U. KRAGL (2013). *Organophile Nanofiltration zur Aufreinigung von Organokatalysatoren*. ProcessNet-Jahrestagung 2012, Karlsruhe.

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, den 2. April 2013

Thomas Fahrenwaldt